



RBAC

Revista Brasileira de Análises Clínicas
Brazilian Journal of Clinical Analyses

Volume 56 - N 02 | Ano 2024

ISSN 2448-3877



49 CBAC

Congresso Brasileiro de Análises Clínicas *Natal-RN*

O papel do Laboratório de Análises Clínicas no contexto da promoção da Saúde



A SBAC agradece a todos que participaram do 49º Congresso Brasileiro de Análises Clínicas, em Natal/RN.

Nos vemos ano que vem no 50º CBAC, em Campinas/SP!



Publicação oficial da Sociedade Brasileira de Análises Clínicas – SBAC
Official Publication of Brazilian Society of Clinical Analyses

Volume 56 - Número 2 - 2024

Edição online - ISSN 2448-3877

Editor Emérito/Emeritus Editor

Paulo Murillo Neufeld

Editora-chefe/Editor-in-Chief

Mauren Isfer Anghebem

Produção Editorial/Publisher

Editorarte Projetos de Comunicação e
Editora Ltda.

Editores Associados/Associate Editors

Bacteriologia Clínica/Clinical Bacteriology

Joseli Maria da Rocha Nogueira

Hematologia Clínica/Clinical Hematology

Marcos Kneip Fleury

Parasitologia Clínica/Clinical Parasitology

Lenilza Mattos Lima

Bioquímica Clínica/Clinical Biochemistry

Mauren Isfer Anghebem

Imunologia e Virologia Clínica/Clinical

Immunology and Virology

Dennis Armando Bertolini

Patologia Clínica Veterinária/Veterinary

Clinical Pathology

Breno Fernando Martins de Almeida

Daniele Silvano Gonçalves

Citologia Clínica/Clinical Cytology

Júlio César Merlin

Micologia Clínica/Clinical Micology

Sarah Gonçalves

Paulo Murillo Neufeld

Uroanálise e Líquidos Biológicos/

Uroanalysis and Biological Liquids

José Antonio Poloni

Gestão e Controle da Qualidade/Quality

Management and Control

Flávia Martinello

Corpo Editorial/Editorial Board

Adriana Dalpiccoli Rodrigues - Brasil

Adriana Medianeira Rossato - Brasil

Alceu Toledo Júnior - Brasil

Alexandre Januário da Silva - EUA

Alexandre Sherlley Casimiro Onofre - Brasil

Amadeo Sáez-Alquézar - Brasil

Ana Cristina Rivas Da Silva - Brasil

Ana Paula Giolo Franz - Brasil

Andréa Regina De Souza Baptista - Brasil

Andrea Silva - Chile

Antônio Walter Ferreira - Brasil

Carlos Alberto Mayora Aita - Brasil

Carlos Álvarez - Chile

Carmen Paz Oplustil - Brasil

Claudia Regina Bonini - Brasil

Diogo André Pilger - Brasil

Eduardo Álvarez Duarte - Chile

Eleine Kuroki Anzai - Brasil

Fabiane Gomes de Moraes Rego - Brasil

Fabício Souza Campos - Brasil

Fernando Finoketti - Brasil

Izabella Castilho R. dos Santos Weiss - Brasil

Jaime Antônio Abrantes - Brasil

José Antonio Mainardi de Carvalho - Brasil

Juliane Araújo Greinert Goulart - Brasil

Lisiane da Luz Rocha Balsan - Brasil

Luis Conrado Zoror Cornejo - Chile

Marcos Kneip Fleury - Brasil

Maria Elizabeth Menezes - Brasil

Maria Regina Reis Amendoeira - Brasil

Marileia Scartezini - Brasil

Marilise Brittes Rott - Brasil

Neci Matos Soares - Brasil

Patrício Godoy Martinez - Chile

Patrick Menezes Lourenço - Brasil

Pedro Alves D'azevedo - Brasil

Pedro Henrique Gazzinelli Guimarães - EUA

Raíssa Nunes dos Santos - Brasil

Raul Girardi - Argentina

Ricardo David Couto - Brasil

Ricardo Luiz Dantas Machado - Brasil

Samuel Ricardo Comar - Brasil

Silvia Helena Rabelo dos Santos - Brasil

Simone Martins de Castro - Brasil

Tiana Tasca - Brasil

Valdiery Silva de Araújo - Brasil

Victor Silva - Chile

Viviana Galimbert Arruk - Brasil

Vladimir Vicente Cantarelli - Brasil



Sociedade Brasileira de Análises Clínicas

DIRETORIA EXECUTIVA/EXECUTIVE BOARD

Maria Elizabeth Menezes (SC)

Presidente/President

Vanderlei Eustáquio Machado (MG)

Secretário/Secretary

Marcos Kneip Fleury (RJ)

Vice-Presidente/Vice-President

André Valpassos Pacifici Guimarães (RJ)

Tesoureiro/Treasurer

Juno Damasceno Silva (RJ)

Secretário-Geral/General Secretary

Jorge Luiz Joaquim Terrão (ES)

Tesoureiro Adjunto/Assistant Treasurer

Conselho Fiscal/Fiscal Board

Titulares/ Holders

Cláudio José de Freitas Brandão (BA)

Marcello Ávila Mascarenhas (RS)

Flávia Martinello (SC)

Suplentes/Alternates

Iberê Ferreira da Silva Júnior (MT)

Fernando Luís Bacelar de Carvalho Lobato (MA)

Júlio César Merlin (PR)

Endereço para correspondência/Editorial Office

Rua Vicente Licínio, 99 - Tijuca - Rio de Janeiro, RJ - Brasil CEP: 20270-902 - Fone: 21 2187-0800 E-mail: rbac@sbac.org.br

Editorial / Editorial

- 58** **Mudança: a única constante**
Change: the only constant
Anghebem MI

Artigos de revisão / Review articles

- 59** **Avaliação de parâmetros hematológicos na dengue: uma revisão**
Evaluation of hematological parameters in dengue: a review
Lajus TEN, Oliveira VA, Frizz MN
- 71** **Biomarcadores de osteoartrite no líquido sinovial**
Biomarkers of osteoarthritis in synovial fluid
Quister GF, Kaesemodel L, Anghebem MI
- 83** **Perfil citopatológico da tireoidite de Hashimoto versus o carcinoma papilífero da tireoide**
Cytopathological profile of Hashimoto's thyroiditis versus papillary thyroid carcinoma
Silva KMSR, Barros DPO

Artigos originais / Original articles

- 90** **A importância da realização de cultura de escarro para o diagnóstico de tuberculose pulmonar em pacientes paucibacilares**
The importance of performing sputum culture for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in paucibacillary patients
Santos FJ, Tenorio JEOS, Portugal LG
- 96** **Falso negativo em colpocitologia: Estudo transversal retrospectivo no monitoramento da qualidade do Instituto Nacional de Câncer – INCA/RJ**
False-negative in colpocytology: retrospective cross-sectional study in monitoring the quality of the Instituto Nacional de Câncer – INCA/RJ
Quintana SBS, Silva GRF, Moreira ACPP, Quintana MSB, Evaristo SM, Araujo-Junior MLC
- 105** **Perfil de casos de intoxicação por naftalina atendidos no Centro de Informação Toxicológica do Rio Grande do Sul (CIT-RS) entre os anos de 2005 e 2023**
Profile of cases of mothball poisoning attended at the Centro de Informação Toxicológica do Rio Grande do Sul (CIT-RS) between 2005 and 2023
Nascimento SN, Michel RV, Santos BP, Scola BT, Rosa JP, Sebben VC

Artigo bilíngue / Bilingual article

- 113** Utilização dos Níveis de Triglicerídeos e da Glicemia Plasmática Média Estimada Usando a Hemoglobina Glicada na Avaliação da Resistência à Insulina: Índice TyHBA1c
Utilization of Triglyceride Levels and Estimated Average Plasma Glucose Using Glycated Hemoglobin in Assessing Insulin Resistance: TyHBA1c index
Andrade LJO, Brito LFM, Oliveira GCM, Oliveira LCM, Bittencourt AMV, Baptista GM, Silva CP, Oliveira LM
- 117** Utilization of Triglyceride Levels and Estimated Average Plasma Glucose Using Glycated Hemoglobin in Assessing Insulin Resistance: TyHBA1c index
Utilização dos Níveis de Triglicerídeos e da Glicemia Plasmática Média Estimada Usando a Hemoglobina Glicada na Avaliação da Resistência à Insulina: Índice TyHBA1c
Andrade LJO, Brito LFM, Oliveira GCM, Oliveira LCM, Bittencourt AMV, Baptista GM, Silva CP, Oliveira LM

125 Instruções aos autores/Instructions for authors

Mudança: a única constante

Change: the only constant

Mauren Isfer Anghebem | Editora Chefe da RBAC

Nada é estático; tudo muda, e assim deve ser. Heráclito de Éfeso (540 a.C. – 470 a.C.) filosofou esta ideia quando disse que “a única constante é a mudança”. Séculos depois, Charles Darwin explorou a adaptação como um processo de seleção natural em seu livro *A Origem das Espécies*, descrevendo que modificações são vitais para a sobrevivência ao longo do tempo e espaço.

Seja sob o ponto de vista filosófico ou puramente científico, é fato que as mudanças fazem parte da natureza de tudo que é vivo. As mudanças permitem a melhoria, permitem a adaptação às adversidades e aos novos tempos.

Se nada é permanente, a Revista Brasileira de Análises Clínicas (RBAC) segue esta verdade e se transforma. A partir de 2024 a publicação da RBAC passa a ser quadrimestral. Serão três (03) edições ao ano, exclusivamente na versão digital.

Também de forma inédita, este ano teremos a publicação de uma edição especial temática bilíngue (português e inglês), totalmente custeada pela Sociedade Brasileira de Análises Clínicas (SBAC), ampliando o acesso da informação à comunidade internacional.

Estas decisões foram tomadas com o objetivo de potencializar a missão da SBAC e da RBAC de levar conteúdo científico relevante e de qualidade para analistas clínicos, comunidade e pesquisadores nacionais e internacionais, aumentando a visibilidade da SBAC, da RBAC e das pesquisas relacionadas às Análises Clínicas.

Aguarde por novas transformações, pois mudar é a única constante!

Avaliação de parâmetros hematológicos na dengue: uma revisão

Evaluation of hematological parameters in dengue: a review

Thales Eduardo Nass Lajus¹, Vitor Antunes de Oliveira¹, Matias Nunes Frizzo¹

¹ Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul - UNIJUÍ, Ciências da Vida. Ijuí, RS, Brasil.

Resumo

O presente estudo tem como objetivo descrever e sistematizar as principais alterações clínicas e laboratoriais na dengue, assim como avaliar sua aplicabilidade no prognóstico da dengue. Trata-se de uma revisão bibliográfica integrativa da literatura, utilizando-se do levantamento de artigos científicos nas bases de dados: PubMed, Scientific Electronic Library Online (SciELO), Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (Medline) e Bibliografia cinzenta. Após a seleção, leitura e análise dos artigos, estratificamos os 21 artigos em cinco categorias: 1) Trombocitopenia como biomarcador diagnóstico e prognóstico de dengue; 2) Leucopenia e alterações em contagens absolutas de leucócitos no diagnóstico e prognóstico da dengue; 3) Hemoconcentração e alterações em índices hematimétricos como preditores de formas de dengue grave; 4) Alterações nas enzimas hepáticas como biomarcadores preditivos de dengue grave e 5) Parâmetros clínicos como preditores de dengue e dengue grave (4 estudos - 19%). Demonstramos que os parâmetros hematológicos observados precocemente durante a infecção por dengue podem prever e estimar a gravidade e o curso da infecção por dengue. Dentre os biomarcadores mais promissores, os índices hematimétricos desempenham papel crucial na triagem e no acompanhamento de pacientes com suspeita de dengue, permitindo uma intervenção médica oportuna e adequada.

Palavras-chave: Arbovírus. Contagem de Células Sanguíneas. Biomarcador. Prognóstico.

Abstract

This study aims to describe and systematize the main clinical and laboratory alterations in dengue, as well as to evaluate their applicability in dengue prognosis. This is an integrative bibliographic review of the literature, using a survey of scientific articles in the following databases: PubMed, Scientific Electronic Library Online (SciELO), Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (Medline) and Bibliografia cinzenta. After selecting, reading and analyzing the articles, we stratified the 21 articles into 5 categories: 1) Thrombocytopenia as a diagnostic and prognostic biomarker of dengue; 2) Leukopenia and changes in absolute leukocyte counts in the diagnosis and prognosis of dengue; 3) Hemoconcentration and changes in hematimetric indices as predictors of severe forms of dengue; 4) Changes in liver enzymes as predictive biomarkers of severe dengue and 5) Clinical parameters as predictors of dengue and severe dengue (4 studies - 19%). We demonstrated that hematological parameters observed early during dengue infection can predict and estimate the severity and course of dengue infection. Among the most promising biomarkers, blood count plays a crucial role in the screening and follow-up of patients with suspected dengue, allowing for timely and appropriate medical intervention.

Keywords: Arbovirus. Blood Cell Count. Biomarkers. Prognosis.

Correspondência

Matias Nunes Frizzo

E-mail: matias.frizzo@unijui.edu.br

Recebido em 28/12/2023

Aprovado em 16/01/2024

DOI: 10.21877/2448-3877.202400160

INTRODUÇÃO

A dengue tem se destacado entre as enfermidades reemergentes e é considerada a mais importante das doenças virais transmitidas por artrópodes, sendo também a mais comum e distribuída arbovirose no mundo. A doença manifesta-se, clinicamente, sob duas formas principais: a dengue clássica (também chamada febre de dengue) e a forma hemorrágica, ou febre hemorrágica de dengue (FHD), às vezes com síndrome de choque de dengue (SCD).⁽¹⁾

Em 2023, as Américas registraram um aumento acentuado nos casos de dengue. Segundo a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS), mais de 3 milhões de novas infecções foram registradas até o mês de agosto de 2023, as quais já superam os números de 2019, o ano com a maior incidência registrada da doença.⁽²⁾ O Brasil é o país mais afetado, com 2,3 milhões de notificações, das quais mais de 1 milhão foram confirmadas e 1,2 mil classificadas como dengue grave e 769 óbitos. Comparado aos anos anteriores, o país apresenta um aumento de 73% em relação à média dos últimos cinco anos.⁽³⁾

Em pacientes infectados, o tratamento é apenas sintomático, não havendo nenhum tratamento farmacológico específico para o vírus. Clinicamente os sintomas mais característicos da forma hemorrágica são dificuldade respiratória resultante do vazamento de plasma, sangramento grave, comprometimento de órgãos, podendo levar ao óbito. Já na dengue clássica, a maioria dos pacientes apresenta febre alta, dor de cabeça intensa, dores musculares e nas articulações, náusea, dor atrás dos olhos e erupções cutâneas, ressaltando-se que como esta sintomatologia cessa em até duas semanas.⁽³⁾ No entanto, os quadros graves são acompanhados de maior taxa de mortalidade, a qual também está associada a comorbidades subjacentes, sendo as principais: diabetes, doenças autoimunes, respiratórias e hipertensão.⁽⁴⁾

A doença cursa laboratorialmente com alterações qualitativas e quantitativas nos três elementos celulares do sangue, assim como promove alterações nos parâmetros bioquímicos do plasma sanguíneo, direcionado para intervenções terapêuticas.^(5,6) Cabe destacarmos que a ausência de tratamentos específicos para dengue denota ainda mais a importância da avaliação laboratorial dos pacientes a fim de que possibilitem não somente o diagnóstico (já bem estabelecido pelo teste de RT-qPCR e de antígeno), mas sobretudo os biomarcadores para o monitoramento e prognóstico dos pacientes.⁽³⁾

Nesse sentido, destacamos os parâmetros hematológicos eritrocitários, leucocitários, plaquetários, assim como os constituintes bioquímicos da fração plasmática, analitos que podem ser de grande relevância para avaliar a patogênese e os agravos da dengue.⁽⁴⁾ A introdução de exames laboratoriais de hematologia e bioquímica na rotina de avaliação de pacientes com dengue pode auxiliar tanto no diagnóstico precoce como no monitoramento, prognóstico e desfechos da doença. Dessa forma, o presente estudo tem como objetivo descrever e sistematizar as principais alterações clínicas e laboratoriais na dengue, assim como avaliar sua aplicabilidade no prognóstico da doença.

MATERIAIS E MÉTODOS

O presente estudo foi desenvolvido na forma de uma revisão bibliográfica integrativa de literatura, sendo que para o levantamento dos artigos científicos realizou-se uma busca nas bases de dados: PubMed, Scientific Electronic Library Online (SciELO), *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (Medline) e Bibliografia cinzenta. Foram utilizados, para busca dos artigos, os seguintes descritores e suas combinações nas línguas portuguesa (arbovírus; dengue; hemograma; prognóstico) e inglesa (*arbovirus; dengue; blood count; prognosis*); adicionalmente, também foi citado o termo hemostasia (*hemostasis*).

Os critérios de inclusão definidos para a seleção dos artigos foram artigos publicados em português, inglês e espanhol que abordem a temática referente à revisão integrativa, publicados nos últimos cinco anos; a pesquisa e seleção de artigos foram realizadas de 2013 a 2023.

A análise dos estudos selecionados, em relação ao delineamento de pesquisa, e a síntese dos dados extraídos dos artigos foram realizadas de forma descritiva, possibilitando observar, descrever e classificar os dados, com o intuito de reunir o conhecimento produzido sobre o tema explorado na revisão.

Após a busca pelos descritores a amostra inicial foi de 287 artigos científicos, coletados junto a PubMed, Scientific Electronic Library Online (SciELO) e Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (Medline). Destes 287 artigos, foi realizada a leitura do título e resumo, sendo excluídos 244 artigos. Ao final foram avaliados por leitura na íntegra 36 artigos, dos quais 21 foram selecionados para esta revisão, conforme demonstra a Figura 1.

Descritores: "arbovirus; dengue; blood count; prognosis" e "hemostasis".				EXCLUÍDOS
BUSCA DE ARTIGOS NAS BASES DE DADOS (287 Artigos)	PUBMED N= 271	SCIELO N= 0	MEDLINE N= 14	NÃO SE ENQUADRAVAM AO TEMA PROPOSTO OU AOS CRITÉRIOS DE INCLUSÃO
ELEGIBILIDADE Título (43 Artigos)	N= 30	N=0	N= 13	244 ARTIGOS FORAM EXCLUÍDOS (10 DELES POR DUPLICIDADE)
RESUMO (36 Artigos)	N= 25	N= 0	N=11	7 ARTIGOS FORAM EXCLUÍDOS
LEITURA NA ÍNTEGRA (21 Artigos)	N= 11	N=0	N= 10	APÓS NOVA LEITURA CRÍTICA, 15 ARTIGOS FORAM EXCLUÍDOS, POIS NÃO RESPONDIAM AO OBJETIVO PROPOSTO

Figura 1

Fluxograma de análise dos artigos encontrados.

Fonte: Própria dos Autores (2023).

RESULTADOS

Após a seleção, leitura e análise dos artigos, estratificamos os 21 artigos em 5 categorias relacionadas com alterações hematológicas na dengue e suas aplicabilidades no diagnóstico e prognóstico: 1) *Trombocitopenia como biomarcador diagnóstico e prognóstico de dengue* (13 estudos - 62%); 2) *Leucopenia e alterações em contagens absolutas de leucócitos no diagnóstico e prognóstico de dengue* (11 estudos - 52%); 3)

Hemoconcentração e alterações em índices hematimétricos como preditores de formas de dengue grave (5 estudos - 24%); 4) *Alterações nas enzimas hepáticas como biomarcadores preditivos de dengue grave* (5 estudos - 24%) e 5) *Parâmetros clínicos como preditores de dengue e dengue grave* (4 estudos - 19%). Os artigos selecionados e analisados estão apresentados no Quadro 1.

Quadro 1

Sistematização dos artigos incluídos na revisão integrativa de acordo com título, autor e ano de publicação, objetivos, principais resultados e conclusões.

Título	Categoria	Autor(es)/ Ano	Objetivo	Métodos	Resultados	Conclusão
<i>Prognostic indicators associated with progresses of severe dengue.</i> ⁵	1 e 4.	Huy et al. 2022.	Avaliar os indicadores prognósticos de dengue grave de acordo com as fases da evolução da doença.	Estudo transversal realizado de julho a dezembro de 2017 no Hospital Nacional de Doenças Tropicais e no Hospital de Doenças Tropicais da cidade de Ho Chi Minh. Foram avaliadas as manifestações clínicas e os parâmetros laboratoriais hematológicos e bioquímicos.	Nos primeiros 3 dias da doença, os biomarcadores prognósticos para casos de dengue grave foram contagem de plaquetas ≤ 100 mil/mm ³ (OR = 2,2; IC 95%: 1,2 a 3,9) e albumina sérica < 35 g/L (OR = 3,3; IC 95%: 1,8 a 6,1). No período do 4º ao 6º dia, os biomarcadores para a dengue grave foram AST > 400 U/L (OR = 3,0; 95% CI: 1,1 a 7,9), ALT > 400 U/L (OR = 6,6; 95% CI: 1,7 a 24,6), albumina < 35g/L (OR = 3,0; IC95%: 1,5 a 5,9) e bilirrubina total > 17 μ mol/L (OR = 4,6; IC 95%: 2,0-10,4).	Os indicadores para dengue durante os primeiros 3 dias devem ser a contagem de plaquetas ou a albumina sérica. A partir do 4º ao 6º dia de doença, os indicadores prognósticos devem ser AST, ALT, albumina ou bilirrubina total.
<i>Factors associated with thrombocytopenia in patients with dengue fever: a retrospective cohort study.</i> ⁶	1 e 2.	Castilho et al. 2020.	Identificar fatores associados a um risco aumentado de trombocitopenia e alterações hematológicas em pacientes com dengue confirmada.	Foram incluídos todos os casos notificados e registrados de dengue no SINAN de Campinas, estado de São Paulo, no período de janeiro a dezembro de 2014. A confirmação laboratorial positiva de dengue foi de acordo com os resultados NS1, sorologia IgM/ IgG ou IgM ELISA. Critério para trombocitopenia foi uma contagem de plaquetas <150x10 ⁹ /L em dois testes.	Foram avaliados 387 pacientes, dentre os quais 156 tinham dengue e trombocitopenia. Os fatores de risco associados à trombocitopenia na dengue foram sexo masculino (OR: 1,77, IC 95%: 1,16 a 2,71, p=0,007); idade de 46 a 64 anos (OR: 2,20, IC 95%: 1,15 a 4,21, p=0,009) ou ≥ 65 anos (OR: 3,02, IC 95%: 1,40 a 6,50, p=0,002); presença de leucopenia (OR: 6,85, IC 95%: 4,27 a 10,99, p<0,001) e elevação na hemoglobina corpuscular média (HCM) níveis (OR: 2,00, IC 95%: 1,29 a 3,12, p=0,005).	Idade avançada, sexo masculino, presença de leucopenia e níveis elevados de HCM foram identificados como fatores de risco associados ao desenvolvimento de trombocitopenia nessa população.
<i>The value of daily platelet counts for predicting dengue shock syndrome: Results from a prospective observational study of 2301 Vietnamese children with dengue.</i> ⁷	1.	Lam et al. 2017.	Avaliar o valor prognóstico dos níveis diários de hematócrito e contagem de plaquetas.	Estudo observacional prospectivo de crianças vietnamitas com idades entre 5 e 15 anos internadas com suspeita clínica de dengue no Hospital de Doenças Tropicais da cidade de Ho Chi Minh entre 2001 e 2009.	Entre as 2.301 crianças incluídas na análise, 143 (6%) progrediram para DSS. Modelos de predição que incluíram contagens seriadas diárias de plaquetas demonstraram melhor capacidade de discriminar pacientes que desenvolveram DSS de outros, em vez de modelos baseados apenas em informações de matrícula.	O monitoramento diário da contagem de plaquetas é importante para identificar pacientes com alto risco de DSS.
<i>Variable selection methods for developing a biomarker panel for prediction of dengue hemorrhagic fever.</i> ⁸	1.	Hyunsu et al. 2013.	Avaliar características clínicas e laboratoriais de infecções graves por dengue.	Estudo observacional prospectivo de infecções agudas por dengue em humanos. Comparamos os resultados da seleção de variáveis e Regressão nos pacientes com dengue.	Os resultados sugerem que a contagem de IL-10, plaquetas e linfócitos são as principais características para prever a DHF da dengue com base na química do sangue e nas medições de citocinas.	Dosagem de IL-10 e contagem de plaquetas e linfócitos são as principais características para prever a dengue grave.

continuação do Quadro 1

Título	Categoria	Autor(es)/ Ano	Objetivo	Métodos	Resultados	Conclusão
<i>Brote epidêmico de dengue en la Ciudad de Buenos Aires, 2016: características clínicas y hematológicas de la infección en una población pediátrica.</i> ⁹	2 e 5.	Cazes et al. 2019.	Descrever as características clínicas e hematológicas em uma população pediátrica.	Estudo transversal que incluiu pacientes atendidos no Hospital Infantil "Dr. Ricardo Gutiérrez".	Foram registrados 156 casos, sendo 82 confirmados e 130 (83%) autóctones. As manifestações clínicas mais frequentes foram febre, cefaleia e dor retro-ocular. Anormalidades laboratoriais mais significativas foram leucopenia, trombocitopenia e aumento de transaminases.	O controle hematológico é essencial para detectar em crianças o risco de complicações da doença, bem como oferecer um tratamento de suporte mais precocemente.
<i>Association of Hematological and Biochemical Parameters with Serological Markers of Acute Dengue Infection during the 2022 Dengue Outbreak in Nepal</i> ¹⁰	1, 2 e 4.	Bibek et al. 2023.	Avaliar os parâmetros hematológicos e bioquímicos preditivos em cada fase sorológica da infecção por dengue (NS1 e IgM).	Estudo transversal de base laboratorial em pacientes com dengue. O antígeno (NS1) e o teste sorológico (IgM/IgG) foram realizados para diagnosticar casos positivos de dengue. Também investigaram alterações hematológicas e bioquímicas comparadas entre participantes NS1 e/ou IgM-positivos.	Os resultados demonstraram que trombocitopenia (OR A = 1,000; p = 0,001), glicemia (OR A = 1,037; p = 0,004) e aspartato aminotransferase (OR A = 1,141; p < 0,001) foram significativos em pacientes para prever a doença em pacientes com diagnóstico via sorologia e NS1. Além disso, trombocitopenia (OR A = 1,000; p < 0,001), leucopenia (OR A = 0,999; p < 0,001), glicose (OR A = 1,031; p = 0,017), aspartato aminotransferase (OR A = 1,136; p < 0,001), e linfopenia (OR A = 0,520; p = 0,067) foram preditores independentes nos grupos NS1 + IgM positivos. As plaquetas demonstraram consistentemente uma maior área sob a curva com sensibilidade e especificidade aumentadas em todos os modelos. A contagem total de leucócitos teve melhor desempenho quando ambos NS1 + IgM foram positivos (AUC = 0,814).	Trombocitopenia, AST elevado, alto nível de glicose, leucopenia com monocitose e leucopenia com linfopenia podem prever o diagnóstico de dengue e sua gravidade durante uma infecção ativa.
<i>Dengue Fever: Prognostic Insights From a Complete Blood Count.</i> ¹¹	1 e 2.	Amogh et al. 2020.	Investigar o valor de um hemograma na determinação do prognóstico da dengue.	Estudo retrospectivo de todos os pacientes internados nos hospitais Chigateri General e Bapuji, Davangere durante dois meses. Foram avaliados 56 pacientes e coletadas as informações clínicas e laboratoriais.	Trombocitopenia foi a característica hematológica mais comum, em 50 casos (~90%), seguida de leucopenia em 43 casos (~76%).	O hemograma pode funcionar como um biomarcador precoce e prognóstico.
<i>Alterações hematológicas na dengue grave: uma revisão sistemática.</i> ¹²	1, 2 e 3.	Portilho et al. 2022.	Avaliar os resultados de características hematológicas nos casos de dengue grave.	Revisão da Literatura - Sistemática.	Frequência das alterações hematológicas encontradas nos estudos avaliados. Trombocitopenia 66,7%, leucopenia 26,6%, hematócrito aumentado 26,6%, hematócrito baixo 20%, Alto grau de hemoconcentração 6,6%, Tempo de protrombina aumentado 13,3%, linfocitose atípica 6,6%, monocitose 6,6%, Coombs indireto positivo 6,6%, Dímero D ligeiramente elevado 6,6%, Contagem normal de plaquetas com manifestações hemorrágicas 6,6%.	A diminuição na contagem de plaquetas, aumento do hematócrito, aumento do tempo de tromboplastina parcial ativada e leucopenia são as alterações mais frequentes na dengue grave.

continuação do Quadro 1

Título	Categoria	Autor(es)/ Ano	Objetivo	Métodos	Resultados	Conclusão
<i>Predictive markers for the early prognosis of dengue severity: A systematic review and meta-analysis.</i> ¹³	1 e 4.	Thach et al. 2021.	Identificação de marcadores que permitam prever o prognóstico da doença a partir do diagnóstico inicial.	Revisão da Literatura - sistemática e metanálise.	Dos 4.000 registros encontrados, 40 estudos para síntese qualitativa, 19 para metanálise. Evidências de qualidade moderada indicaram contagens de plaquetas significativamente mais baixas (SMD -0,65, IC 95% -0,97 a -0,32) e níveis mais elevados de AST (SMD 0,87, IC 95% 0,36 a 1,38) em casos graves quando comparados com dengue não grave durante esta janela de tempo.	Alterações na contagem de plaquetas e no nível de AST – nas primeiras 72 horas do início da febre – são marcadores independentes que predizem o desenvolvimento de dengue grave.
<i>Dengue hemorrhagic fever: comparison of patients with primary and secondary infections.</i> ¹⁴	1 e 4.	Khurram et al. 2014.	Observar a frequência de infecção primária e secundária por dengue em pacientes com ICD.	Estudo observacional transversal, com pacientes com positividade de IgG e IgM específicas para dengue. Grupo I, infecção secundária por dengue. Grupo II, infecção primária. Os dois grupos foram comparados idade, sexo, parâmetro laboratorial.	Duzentos e trinta e quatro pacientes com ICD foram incluídos. 66,2% eram homens e 33,8%, mulheres. A idade média dos pacientes foi de 28,8 ± 12,4 anos. 61,5% dos pacientes foram categorizados no Grupo I e 38,5% no Grupo II. Associação na contagem de plaquetas na admissão e valor de ALT, valor de P <0,05.	Tanto em infecção primária quanto em secundária por dengue apresentam contagens plaquetárias mais baixas na admissão e valores mais elevados de ALT.
<i>Leucopenia e trombocitopenia no diagnóstico da dengue.</i> ¹⁵	5.	Barbosa et al. 2018.	Demonstrar as alterações hematológicas em pacientes com diagnóstico de dengue.	Trata-se de um estudo descritivo e exploratório, com abordagem de caráter quantitativo e qualitativo.	Foram analisados 88 hemogramas de pacientes com resultado de pesquisa de antígeno NS1 positivos. Foram significativamente associadas à diminuição na contagem de plaquetas e de leucócitos com a infecção e gravidade da doença.	O hemograma, na dengue, fornece dados importantes para o acompanhamento da evolução e a cura da doença.
<i>Early transcriptomic host response signatures in the serum of dengue patients provides insights into clinical pathogenesis and disease severity.</i> ¹⁶	5.	Yadav et al. 2023.	Avaliar o espectro diversificado de manifestações clínicas na infecção por dengue.	Uma abordagem baseada em sequenciamento duplo de RNA (RNA-Seq) a partir de amostras de soro de pacientes infectados por dengue.	Os resultados produzem, assim, as assinaturas transcricionais iniciais que discriminaram os pacientes com leituras virais altas dos pacientes com leituras virais baixas da dengue. Identificamos uma regulação positiva significativa de dois conjuntos de genes, genes-chave relacionados a antivirais (IFIT3, RSAD2, SAT1) e disfunção vascular (TNFS10, CXCL8) no grupo de leituras virais altas.	Um aprofundamento do perfil genético evidenciou a resposta bidirecional, na qual genes antivirais podem mediar o curso da doença para leve. Ao contrário, o aumento da expressão do outro conjunto de genes pode atuar como indicadores do curso grave da doença.
<i>A novel predictor of severe dengue: The aspartate aminotransferase/platelet count ratio index (APRI).</i> ¹⁷	2 e 4.	Zhang et al. 2018.	Avaliar os fatores de risco para o desenvolvimento da dengue em dengue grave em Guangdong.	Análise retrospectiva de dados clínicos de 212 pacientes com dengue entre junho e outubro de 2014.	Os resultados dos exames laboratoriais de rotina, alanina aminotransferase, aspartato aminotransferase, albumina, contagem de leucócitos, contagem de plaquetas, tempo de protrombina parcial ativada, tempo de protrombina e índice de relação aspartato aminotransferase / contagem de plaquetas mostraram associação significativa com dengue grave	Exames laboratoriais como WBC, PT e APRI identificaram pacientes com risco de desenvolver dengue grave.

continuação do Quadro 1

Título	Categoria	Autor(es)/ Ano	Objetivo	Métodos	Resultados	Conclusão
<i>Platelets and infections in the resource-limited countries with a focus on malaria and viral haemorrhagic fevers.</i> ¹⁸	1.	Thachil. 2017.	Avaliar a relevância das plaquetas em infecções.	Revisão da Literatura - sistemática.	Uma melhor compreensão da fisiopatologia e do papel das plaquetas, em particular nessas condições, provavelmente se traduzirá em melhores cuidados ao paciente e, assim, reduzirá a morbidade e a mortalidade.	A trombocitopenia é uma das manifestações mais comuns em todas estas infecções e pode ser utilizada como um indicador prognóstico e marcador facilmente disponível para a gravidade das infecções.
<i>The diagnostic and prognostic value of dengue non-structural 1 antigen detection in a hyper-endemic region in Indonesia.</i> ¹⁹	1.	Kosasih et al. 2013.	Avaliar a sensibilidade do ensaio de antígeno Dengue NS1.	Foram testados soros agudos de 220 indivíduos com dengue confirmada e 55 indivíduos com doença febril não relacionada à dengue usando o ensaio de antígeno NS1 da dengue da Bio-Rad.	A sensibilidade global do ELISA NS1 foi de 46,8% e a especificidade foi de 100%. A sensibilidade nas infecções primárias foi significativamente maior do que nas infecções secundárias (100% vs. 35,7%). Nas infecções secundárias, a sensibilidade da detecção de NS1 foi maior em infecções por DENV-3 (47,1%), seguida por infecções por DENV-1 (40,9%), DENV-2 (30%) e DENV-4 (27%).	A NS1 foi detectada com menos frequência em soros com títulos elevados de anticorpos. A detecção de NS1 foi maior em mulheres, casos graves e indivíduos com menor contagem de plaquetas (<100.000/mm ³). Em infecções secundárias, a detecção pode ser preditiva de uma doença mais grave.
<i>Platelets in dengue infection: more than a numbers game.</i> ²⁰	1.	Quirino et al. 2021.	Avaliar as alterações no número e função plaquetária, levando à trombocitopenia.	Revisão da Literatura - sistemática.	As plaquetas de pacientes com dengue secretam citocinas e quimiocinas e também aderem ao endotélio vascular ativado. As plaquetas agregam-se aos leucócitos, induzindo a secreção de NETs e mediadores inflamatórios por neutrófilos e monócitos, respectivamente. O vírus da dengue infecta diretamente células estromais e precursores hematopoiéticos, incluindo megacariócitos, o que compromete a megacariopoese.	Os mecanismos centrais e periféricos da dengue promovem trombocitopenia.
<i>Complicaciones asociadas a trombocitopenia severa en pacientes con dengue.</i> ²¹	1.	Lovera et al. 2020.	Determinar a relação entre a contagem de plaquetas e a gravidade da dengue em crianças.	Crianças com menos de 15 anos internadas com diagnóstico de dengue entre os anos de 2007 a 2018 foram avaliadas quanto à contagem de plaquetas e gravidade da doença. Os pacientes foram divididos em 2 grupos: contagem de plaquetas acima ou abaixo de 100.000/mm ³ .	Foram incluídos no estudo 882 pacientes internados com dengue, com idade média de 9,7±4,6 anos, e distribuição igualitária por sexo: 437 (49,5%) do sexo feminino e 445 (50,5%) do sexo masculino. 62,4% (550 pts) apresentaram plaquetas ≤100.000/mm ³ .	A gravidade da dengue é maior em pacientes com <100.000/mm ³ plaquetas, sendo as complicações da doença em decorrência deste achado.
<i>Characterization of thrombocytopenia, leukopenia and increased hematocrit in the evolution and severity of patients with dengue diagnosis.</i> ²²	1, 2 e 3.	Ortega et al. 2021.	Caracterizar a presença de trombocitopenia, leucopenia e aumento do hematócrito com a evolução e gravidade dos pacientes com dengue, no Hospital Univalle, na cidade de Cochabamba, Bolívia.	Estudo retrospectivo, longitudinal e analítico, de 2017 a 2020.	Foram identificados 235 pacientes, 83% em 2020; 65% entre 19 a 45 anos; 54% do sexo masculino, 80% provêm do Cercado-Cochabamba, sendo mais de 95% da zona sul. Dentro da classificação da dengue, 75% pertenciam à dengue sem sinais de alarme (p = 45% em homens, apresentando mais de 5 dias de internação (p = 0,023).	Trombocitopenia, leucopenia e hematócrito aumentado são biomarcadores de gravidade clínica e de internação, associados ao diagnóstico precoce, utilizando os sintomas e testes rápidos disponíveis.

continuação do Quadro 1

Título	Categoria	Autor(es)/ Ano	Objetivo	Métodos	Resultados	Conclusão
<i>Clinicopathological Profile of Dengue Infection in a Tertiary Care Centre in Nepal.</i> ²³	1, 2 e 5.	Thapa et al. 2023.	Explorar o perfil clinicopatológico da infecção por dengue.	Um total de 84 casos de dengue confirmados sorologicamente foi categorizado como dengue sem sinais de alerta, dengue com sinais de alerta e dengue grave. As informações clínicas e patológicas foram registradas por meio da revisão dos prontuários dos pacientes.	Dos 84 pacientes, 76% (64) eram dengue sem sinais de alerta, 21,4% (18) eram dengue com sinais de alerta e 2,4% (2) eram dengue grave. Cerca de 97,6% (82) apresentaram febre. Durante o curso da doença, anemia foi identificada em 38,1% (32), trombocitopenia em 65,5% (55), hemoconcentração em 6% (5) e leucopenia em 82,1% (69). A gravidade da dengue na apresentação ao hospital foi significativamente associada com trombocitopenia, leucopenia e ALT elevada e hemoconcentração.	A apresentação mais comum da infecção por dengue foi a febre. As anormalidades laboratoriais mais comuns foram leucopenia, trombocitopenia, hemoconcentração, anemia e enzimas hepáticas elevadas.
<i>Early hematological parameters as predictors for outcomes in children with dengue in northern India: A retrospective analysis.</i> ²⁴	1 e 2.	Nandwani et al. 2021.	Avaliar a capacidade de parâmetros hematológicos observados no início do curso da doença para prever os resultados clínicos da doença.	Analisamos os registros de crianças internadas nos serviços de internação pediátrica com dengue entre 2017 e 2019. Determinamos as relações entre os parâmetros hematológicos observados durante a primeira avaliação e os vários desfechos clínicos.	Foram avaliados dados de 613 pacientes (faixa etária, 26 dias a 17 anos). Destes, 29,85% apresentaram febre com sinais de alerta e 8,97% apresentaram dengue grave. Valores mais baixos de hemoglobina, contagem de plaquetas, volume corpuscular médio, concentração média de hemoglobina corpuscular e volume médio de plaquetas, e valores mais altos de contagem total de leucócitos, hematócrito e amplitude de distribuição de glóbulos vermelhos foram associados com dengue e agravos.	A leucometria inicial alta associada com a baixa contagem de plaquetas são preditores potenciais de desfechos fatais no curso da doença.
<i>The diagnostic and prognostic value of dengue non-structural 1 antigen detection in a hyper-endemic region in Indonesia.</i> ²⁵	1.	Kosasih et al. 2013.	Avaliar a sensibilidade do ensaio de antígeno Dengue NS1.	Foram testados soros agudos de 220 indivíduos com dengue confirmada e 55 indivíduos com doença febril não relacionada à dengue usando o ensaio de antígeno NS1 da dengue da Bio-Rad.	A sensibilidade global do ELISA NS1 foi de 46,8% e a especificidade foi de 100%. A sensibilidade nas infecções primárias foi significativamente maior do que nas infecções secundárias (100% vs. 35,7%). Nas infecções secundárias, a sensibilidade da detecção de NS1 foi maior em infecções por DENV-3 (47,1%), seguida por infecções por DENV-1 (40,9%), DENV-2 (30%) e DENV-4 (27%).	A NS1 foi detectada com menos frequência em soros com títulos elevados de anticorpos. A detecção de NS1 foi maior em mulheres, casos graves e indivíduos com menor contagem de plaquetas (<100.000/mm ³). Em infecções secundárias, a detecção pode ser preditiva de doença mais grave.
<i>Perfil hematológico de idoso com dengue internado em Unidade de Terapia Intensiva.</i>	1 e 3.	Silva et al. 2023.	Avaliação hematológica de um paciente hospitalizado na Unidade de Terapia Intensiva na cidade de Umuarama-PR.	Estudo descritivo retrospectivo, do qual foram analisados os resultados de hemogramas obtidos por um laboratório local, considerando que o paciente constava como sorologia positiva para NS1	Com base na análise dos hemogramas pode-se verificar a redução do hematócrito em 33,33%, macrocitose em 88,9%, leucopenia em 27,3%, trombocitopenia em 27,3%.	Conclui-se que através dos laudos avaliados foram encontrados plaquetopenia, leucopenia, linfocitopenia, eosinopenia, neutropenia, monocitopenia, o que evidencia o hemograma como uma ferramenta laboratorial de grande auxílio na avaliação do paciente.

Fonte: Própria dos Autores (2023).

DISCUSSÃO

A dengue é uma condição caracterizada por um curso clínico altamente variável, que pode ir desde sintomas leves até manifestações graves, incluindo hemorragia e choque, representando uma ameaça potencialmente fatal. A confirmação laboratorial das infecções pelo vírus da dengue é obtida através do isolamento do agente (teste de RT-PCR ou de antígeno - NS1) ou pelo uso de métodos sorológicos, como a detecção de anticorpos da classe IgM em uma única amostra de soro. A identificação de indicadores laboratoriais prognósticos que estejam em concordância com a evolução da doença desempenha um papel fundamental na previsão do risco de desenvolvimento de dengue grave. O conhecimento desses parâmetros clínicos e laboratoriais é essencial para possibilitar um diagnóstico imediato e, conseqüentemente, a definição de abordagens terapêuticas adequadas, personalizadas de acordo com a condição do paciente diagnosticado com infecção por dengue.

O hemograma, um exame acessível e amplamente disponíveis, desempenha papel fundamental no diagnóstico e prognóstico da dengue. A contagem de células sanguíneas, incluindo plaquetas, leucócitos e hemácias, é um componente essencial do hemograma que, frequentemente, revela alterações significativas em pacientes com dengue. Além disso, o hemograma pode fornecer informações valiosas sobre a gravidade da infecção e a presença de complicações, como a síndrome de choque da dengue (SCD).

1) Trombocitopenia como biomarcador diagnóstico e prognóstico de dengue (13 estudos - 62%)

A trombocitopenia demonstrou ser um parâmetro laboratorial de extrema importância, sendo observada tanto na dengue leve quanto na grave, embora as contagens mais baixas de plaquetas sejam encontradas durante os casos graves.⁽⁵⁾ Segundo Bui Vũ Huy et al. (2022) as plaquetas são um importante componente do sangue envolvido na coagulação. Pacientes infectados por DENV tendem a desenvolver trombocitopenia durante o curso da infecção, o que os torna vulneráveis a manifestações hemorrágicas e outras complicações graves. Além disso, o DENV induz depressão da medula óssea e diminui a produção de plaquetas, podendo infectar diretamente os megacariócitos ou induzir a liberação de anticorpos que atacam e, assim, destroem as plaquetas.⁽⁵⁾ Ademais, cabe ressaltar que a trombocitopenia na dengue está associada à imunopatogênese da dengue e ao fato de a infecção induzir o consumo de plaquetas devido à coagulação

intravascular disseminada, destruição de plaquetas devido ao aumento da apoptose, lise pelo sistema complemento e envolvimento de anticorpos antiplaquetários.⁽⁶⁾

A contagem de plaquetas também se mostrou um biomarcador hematológico precoce, pois já se apresentava diminuída a partir das primeiras 72 horas do início da febre na dengue.⁽⁷⁾ A OMS considerou a trombocitopenia como um dos indicadores da gravidade clínica da doença, visto ser um biomarcador sensível, pois se altera rapidamente, porém é menos específico.⁽⁶⁾ Dessa forma, pode-se inferir o estágio clínico dos pacientes de acordo com o grau de trombocitopenia, uma vez que as formas não graves de dengue estão associadas à contagem de plaquetas $>100.000/\text{mm}^3$, enquanto as formas graves foram associada à contagem de plaquetas $\leq 100.000/\text{mm}^3$.⁽⁸⁾ Além disso, contagens de plaquetas inferiores a $100 \times 10^9/\text{L}$ estão associadas a internação hospitalar prolongada e maior mortalidade.⁽⁹⁾

2) Leucopenia e alterações em contagens absolutas de leucócitos no diagnóstico e prognóstico de dengue (11 estudos - 52%)

A segunda característica hematológica predominante foi a leucopenia, a diminuição de WBC ajuda a identificar pacientes com risco de desenvolver dengue grave, definida como uma contagem total de leucócitos abaixo de 4.000 células/ mm^3 . A diminuição na contagem de leucócitos observada em pacientes com dengue deve-se sobretudo a uma diminuição na população de granulócitos. A capacidade do DENV de suprimir a produção de glóbulos brancos na medula óssea pode explicar mecanicamente o aparecimento de leucopenia em pacientes com dengue.⁽¹⁰⁾

Observamos que os casos de leucopenia decorrente da neutropenia estão associados a destruição de células progenitoras mieloides com medula óssea hipocelular nos primeiros sete dias da doença. Além disso, a interpretação adequada do leucograma pode auxiliar no prognóstico da doença, sendo que a contagem de linfócitos pode prever o tempo de internação. Quanto maiores as contagens absolutas de linfócitos, mais rápida é a recuperação da dengue e menor o tempo de internação.⁽¹¹⁾ Isto é particularmente útil em áreas remotas com instalações laboratoriais limitadas. Pacientes com linfócitos baixos e comorbidades podem ser encaminhados para um centro superior antes que desenvolvam complicações da doença.

Outro parâmetro hematológico relacionado à leucopenia e à trombocitopenia, uma vez que paciente com redução na contagem de plaquetas apresenta sete vezes mais

probabilidade de apresentar uma mudança para leucopenia do que aqueles sem trombocitopenia. A maioria dos relatos que descrevem alterações hematológicas frequentes durante a infecção por dengue observou que a leucopenia é comumente observada.⁽⁹⁾ Amogh et al. relataram leucopenia a partir do segundo dia, atingindo o mínimo no quinto dia seguido de recuperação gradual. Nesse sentido, os linfócitos atípicos foram observados do quinto ao nono dia, atingindo o pico no sétimo dia. A monocitose foi observada do primeiro ao quarto dia e a eosinofilia ocorreu do nono ao décimo dia.^(11,12)

3) Hemoconcentração e alterações em índices hematimétricos como preditores de formas de dengue grave (5 estudos - 24%)

Avaliamos também que, no eritrograma, a elevação da HCM, do hematócrito e da hemoconcentração ao longo da dengue estão associados ao extravasamento do plasma. Além de essas alterações nos parâmetros eritrocitários estarem associadas à resposta imune do vírus, foram observados também valores mais baixos de hemoglobina, VCM e CHCM.⁽¹³⁾

Um aumento na hemoconcentração e respectivamente no hematócrito é comumente observado em pacientes com infecção por dengue. O extravasamento plasmático leva a um valor elevado de hematócrito, alteração inicial associada à infecção por dengue. Um aumento no hematócrito (superior a 20%) do valor basal é um importante critério diagnóstico para dengue. A hemoconcentração tende a ocorrer em pacientes com dengue hemorrágica. Essa tendência é definida exclusivamente com base no valor inicial do hematócrito do paciente.⁽¹⁴⁾

O valor mediano de HCM foi maior em pacientes com trombocitopenia do que naqueles sem trombocitopenia; um HCM elevado foi associado a um aumento de quase duas vezes na probabilidade de desenvolver trombocitopenia entre pacientes com dengue. Atualmente, o HCM não é usado para diferenciar a infecção por dengue, e poucos estudos exploraram uma associação de um nível elevado de HCM com trombocitopenia em pacientes com dengue.⁽¹⁵⁾

Porém, em nosso estudo, descobrimos que a maioria das alterações hematológicas exibiu diferenças na sensibilidade e especificidade em relação à dengue e à malária. No entanto, o nível de HCM superior aos valores de referência foi identificado como o parâmetro mais sensível (78%) para diferenciar pacientes com dengue daqueles com malária. Nossos achados sugerem que este parâmetro pode ser útil no diagnóstico diferencial inicial da dengue e de outras infecções virais febris.⁽¹⁶⁾

Como a dengue pode agravar rapidamente, propomos que, na prática clínica diária, os pacientes sejam examinados e monitorados com frequência e que os protocolos de acompanhamento e manejo sejam melhorados para evitar a mortalidade relacionada à dengue. Nesse sentido, além do hemograma, que sejam avaliados parâmetros bioquímicos como albumina sérica, uma vez que sua redução também reflete o aumento da permeabilidade vascular, levando ao vazamento de plasma e choque na dengue.⁽⁵⁾

4) Alterações nas enzimas hepáticas como biomarcadores preditivos de dengue grave (5 estudos - 24%)

Além de biomarcadores hematológicos, também evidenciamos que a dengue pode ser monitorada pelos resultados da função hepática. Os indicadores de aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT) indicam o prognóstico para risco de dengue grave, uma vez que lesões nas células hepáticas são relativamente comuns em pacientes com dengue e podem levar à insuficiência hepática aguda.⁽¹⁷⁾

Além disso, o estudo de Huy et al. (2022) na fase febril, na análise univariada mostrou que valores de corte de ALT/AST > 200 U/L eram prognóstico para o risco de desenvolvimento de dengue grave. Da mesma forma, os valores de corte de ALT/AST > 400 U/L eram característicos da dengue grave, em sua forma crítica, com risco elevado de mortalidade. Nesse sentido, observamos que os biomarcadores ALT e AST foram indicadores de prognóstico para dengue grave.

Em análises da função hepática também observamos que a concentração de AST no plasma é independente da concentração de ALT. Assim como, quanto mais elevadas as concentrações de ambas as transaminases maiores são os agravos clínicos dos pacientes. Podemos ressaltar que a ALT é sobretudo de origem hepática, enquanto a AST é de origem hepática e extra-hepática, tornando os resultados de AST mais específicos para danos das células hepáticas.⁽¹⁸⁾

Como os resultados demonstraram, o nível de AST foi significativamente mais elevado nos pacientes graves do que nos não graves durante a fase inicial. Observamos evidências de elevação de AST na dengue complicada, independentemente da janela de tempo. Além disso, a elevação da AST por si só foi mais indicativa de inflamação sistêmica do que de lesão hepática, embora o DENV infecte altamente os hepatócitos no contexto do tropismo da dengue.⁽¹⁹⁾

Wang et al. 2016 relataram que 52% e 54% dos casos de dengue leve e grave, respectivamente, demonstraram ALT elevada. Ao considerar o AST, essas proporções aumentaram para 75% e 80%, respectivamente. A alteração temporal

das transaminases hepáticas começa no início do curso da doença e as elevações são significativamente maiores na dengue grave. Ainda assim, com poder de predição moderado, especialmente no caso de ALT.⁽²⁰⁾

5) Parâmetros clínicos como preditores de dengue e dengue grave (4 estudos - 19%)

O diagnóstico inicial da dengue baseia-se apenas na história clínica, e o amplo espectro de sintomas relacionados à doença pode facilmente levar a um diagnóstico incorreto de outras doenças infecciosas de etiologia viral, como gripe, zika ou outras infecções por arbovírus.⁽²¹⁾ A infecção da dengue caracteriza-se por apresentar variabilidade na sua apresentação clínica. O sorotipo do vírus, o estado imunitário do paciente, a concomitância com outras doenças e uma infecção adquirida anteriormente são fatores de risco para casos graves.⁽²²⁾

A doença da dengue geralmente progride de 2 a 7 dias, passando por três fases – fase febril, fase crítica e fase de recuperação. As principais causas de morte são condições clínicas graves, incluindo choque, sangramento grave e falência de órgãos.⁽²³⁾ Na evolução dos pacientes com dengue, observamos que as manifestações de vômitos, dores abdominais e sangramentos de mucosas já na fase febril são biomarcadores clínicos de risco para dengue grave e de mortalidade. Já os achados clínicos de hepatomegalia foram observados nos pacientes que já haviam sido estadiados em fase crítica, portanto menos sensíveis que os demais sinais e sintomas.⁽²⁴⁾

Uma pequena proporção de pacientes desenvolve uma síndrome vascular sistêmica caracterizada por sangramento, choque, encefalopatia, convulsões e comprometimento de órgãos. Isso é chamado de fase crítica e perdura de 24 a 48 horas, sendo que clinicamente a hipotensão geralmente ocorre nesta fase.⁽²⁵⁾ Já a fase de convalescença inicia-se apenas quando há resolução da hemorragia e do plasma, estabilização dos sinais vitais e reabsorção do acúmulo de líquidos. Essa fase dura de 2 a 4 dias.⁽²⁶⁾

CONCLUSÃO

Em nosso estudo demonstramos que os parâmetros hematológicos observados precocemente durante a infecção por dengue podem prever e estimar a gravidade e o curso da infecção por dengue. Além disso, os biomarcadores laboratoriais podem ser usados para complementar testes rápidos menos sensíveis, melhorar o diagnóstico da dengue e auxiliar no manejo adequado do paciente. Dentre os biomarcadores mais promissores, os índices hematimétricos

desempenham um papel crucial na triagem e no acompanhamento de pacientes com suspeita de dengue, possibilitando uma intervenção médica oportuna e adequada. Demonstramos que alterações como hemoconcentração, leucopenia e plaquetopenia podem ser utilizadas como indicadores para intervenções terapêuticas, assim como atuam como biomarcadores da gravidade da doença. Portanto, sua inclusão como parte integrante do protocolo de diagnóstico e monitoramento da dengue é de suma importância para a gestão clínica eficaz desta doença.

REFERÊNCIAS

1. Braga e Valle. *Aedes aegypti*: histórico do controle no Brasil. Disponível em: <http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-49742007000200006>. Acessado em: 31 de outubro de 2023.
2. OPAS. À medida que os casos de dengue aumentam globalmente, o controle de vetores e o envolvimento da comunidade são fundamentais para evitar a disseminação da doença. Disponível em <<https://www.paho.org/pt/noticias/3-8-2023-medida-que-os-casos-dengue-aumentam-globalmente-controle-vetores-e-envolvimento>>. Acessado em: 01 de novembro de 2023.
3. OMS: Brasil é o país mais afetado em novo surto de dengue nas Américas. Disponível em: <<https://news.un.org/pt/story/2023/07/1817882>>. Acessado em: 07 de novembro de 2023.
4. Silva TR da, Costa AKAN, Alves KAN, Santos AN, Cota M de F. Tendência temporal e distribuição espacial da Dengue no Brasil. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/cenf/a/jK5Jz7kyw6d9yQZxsZC7VQD/?format=pdf&lang=pt>>. Acessado em: 10 de novembro de 2023.
5. Huy BV, Toàn NV. Prognostic indicators associated with progresses of severe Dengue. Disponível em: <<https://pesquisa.bvsalud.org/bvsms/resource/pt/mdl-34986174>>. Acessado em: 10 de novembro de 2023.
6. Castilho BM, Silva MT, Freitas ARR, Fulone I, Lopes LC. Factors associated with Thrombocytopenia in patients with Dengue fever: a retrospective cohort study. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7488788/>>. Acessado em: 02 de novembro de 2023.
7. Lam PK, Ngoc TV, Thu Thuy TT, Hong Van NT, Nhu Thuy TT, Hoai Tam DT, Dung NM, et al. The value of daily platelet counts for predicting Dengue Shock Syndrome: results from a prospective observational study of 2301 vietnamese children with Dengue. Disponível em: <<https://pesquisa.bvsalud.org/bvsms/resource/pt/mdl-28448490>>. Acessado em: 12 de novembro de 2023.
8. Ju H, Brasier AR. Variable selection methods for developing a biomarker panel for prediction of Dengue Hemorrhagic Fever. Disponível em: <<https://pesquisa.bvsalud.org/bvsms/resource/pt/mdl-24025735>>. Acessado em: 13 de novembro de 2023.
9. Cazes, Claudia I; Carballo, Carolina M; Praino, María L; Ferolla, Fausto M; Mistchenko, Alicia; Contrini, María M; Fallo, Aurelia; López, Eduardo L. Brote epidêmico de dengue en la ciudad de Buenos Aires, 2016: características clínicas y hematológicas de la infección en una población pediátrica. Disponível em: <<https://pesquisa.bvsalud.org/bvsms/resource/pt/biblio-983783>>. Acessado em: 03 de novembro de 2023.
10. Bhattarai BR, Mishra A, Aryal S, Chhusyabaga M, Bhujel R. Association of hematological and biochemical parameters with serological markers of acute dengue infection during the 2022 Dengue outbreak in Nepal. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36873099/>>. Acessado em: 02 de novembro de 2023.

11. Ananda Rao A, U RR, Gosavi S, Menon S. Dengue fever: prognostic insights from a complete blood count. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33364116/>>. Acessado em: 07 de novembro de 2023.
12. Portilho M. Hematological changes in serious dengue – a systematic review. Disponível em: <<https://www.rbac.org.br/artigos/alteracoes-hematologicas-na-dengue-grave-uma-revisao-sistematica/>>. Acessado em: 06 de novembro de 2023.
13. Thach TQ, Eisa HG, Hmeda AB, Faraj H, Thuan TM, Abdelrahman MM, Awadallah MG, Ha NX, Noeske M, Abdul Aziz JM, Nam NH, Nile ME, Dumre SP, Huy NT, Hirayama K. Predictive markers for the early prognosis of dengue severity: a systematic review and meta-analysis. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34610027/>>. Acessado em: 15 de novembro de 2023.
14. Khurram M, Qayyum W, Hassan SJ, Mumtaz S, Bushra HT, Umar M. Dengue Hemorrhagic Fever: comparison of patients with primary and secondary infections. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24999118/>>. Acessado em: 02 de novembro de 2023.
15. Barbosa, Bruno Rafael Sousa; Caldeira Júnior. Leucopenia e trombocitopenia no diagnóstico da Dengue. Disponível em: <<https://pesquisa.bvsalud.org/bvsms/resource/pt/biblio-1097098>>. Acessado em: 15 de novembro de 2023.
16. Yadav A, Shamim U, Ravi V, Devi P, Kumari P, Maurya R, Das P, et al. Early transcriptomic host response signatures in the serum of Dengue patients provides insights into clinical pathogenesis and disease severity. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37644081/>>. Acessado em: 04 de novembro de 2023.
17. Zhang H, Xie Z, Xie X, Ou Y, Zeng W, Zhou Y. A novel predictor of severe dengue: the aspartate aminotransferase/platelet count ratio index (APRI). Disponível em: <<https://pesquisa.bvsalud.org/bvsms/resource/pt/mdl-29315684>>. Acessado em: 20 de novembro de 2023.
18. Jecko T. Platelets and infections in the resource-limited countries with a focus on malaria and viral hemorrhagic fevers. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bjh.14582?sid=nlm%3Apubmed>>. Acessado em: 20 de novembro de 2023.
19. Kosasih H, Alisjahbana B, Widjaja S, Nurhayati, de Mast Q, Parwati I, Blair PJ, et al. The diagnostic and prognostic value of dengue non-structural 1 antigen detection in a hyper-endemic region in Indonesia. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24260501/>>. Acessado em: 05 de novembro de 2023.
20. Quirino-Teixeira AC, Andrade FB, Pinheiro MBM, Rozini SV, Hottz ED. Platelets in dengue infection: more than a numbers game. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34027810/>>. Acessado em: 02 de novembro de 2023.
21. Lovera D, Amarilla S, Galeano F, Martínez-de Cuellar C, González-Perrotta N, Apodaca S, Aguiar C, Arbo A. Complicaciones asociadas a trombocitopenia severa en pacientes con Dengue. Disponível em: <<https://pesquisa.bvsalud.org/bvsms/resource/pt/biblio-1387427>>. Acessado em: 02 de novembro de 2023.
22. Ortega Martinez RA, Cáceres Sanchez LA, de Abularach JB. Caracterización de la plaquetopenia, leucopenia y aumento del hematocrito en la evolución y gravedad de los pacientes con diagnóstico de Dengue. Disponível em: <<https://pesquisa.bvsalud.org/bvsms/resource/pt/biblio-1286594>>. Acessado em: 02 de novembro de 2023.
23. Thapa B, Pandey A, Gautum S, Kc Sajana, Chhetri PD, Pokhrel E, Poudel S, Shankar PR. Clinicopathological profile of dengue infection in a tertiary care centre in Nepal. Disponível em: <<https://pesquisa.bvsalud.org/bvsms/resource/pt/mdl-37489668>>. Acessado em: 25 de outubro de 2023.
24. Nandwani S, Bhakhri BK, Singh N, Rai R, Singh DK. Early hematological parameters as predictors for outcomes in children with Dengue in Northern India: a retrospective analysis. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33533817/>>. Acessado em: 01 de novembro de 2023.
25. Kosasih H, Alisjahbana B, Widjaja S, Nurhayati, de Mast Q, Parwati I, Blair PJ, et al. The diagnostic and prognostic value of Dengue non-structural 1 antigen detection in a hyper-endemic region in Indonesia. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24260501/>>. Acessado em: 05 de novembro de 2023.
26. De Souza JMT; Zama JH; Pereira LG; Vieira RJ; da Silva ICP; da Silva Pereira WC; Vieira SLV. Perfil hematológico de idoso com dengue internado em unidade de terapia intensiva. Disponível em: <<https://pesquisa.bvsalud.org/bvsms/resource/pt/biblio-1426457>>. Acessado em: 08 de novembro de 2023.

Biomarcadores de osteoartrite no líquido sinovial

Biomarkers of osteoarthritis in synovial fluid

Giovana Filartiga Quister¹, Luiza Kaesemodel¹, Mauren Isfer Anghebem^{1,2}

¹ Universidade Federal do Paraná., Departamento de Análises Clínicas. Curitiba, PR, Brasil.

² Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Escola de Medicina e Ciências da Vida. Curitiba, PR, Brasil.

Resumo

A osteoartrite (OA) é uma doença articular progressiva de causa idiopática, em que estão presentes sintomas inflamatórios, alterações bioquímicas e moleculares. Em indivíduos saudáveis, o atrito entre a cartilagem articular e as extremidades ósseas estimula o líquido sinovial a fornecer lubrificação local, atuando na proteção contra desgastes e danos. Quando há perda dessa propriedade de lubrificação – presente na OA – o paciente apresenta sintomas de dor e limitação de movimento. Devido ao caráter progressivo e debilitante da OA, um dos principais objetivos no manejo do paciente é realizar um diagnóstico precoce para direcionar o tratamento mais assertivo. Atualmente, o diagnóstico é baseado nos sintomas clínicos associados com os critérios radiográficos, mas as alterações radiográficas geralmente são tardias, fazendo com que o diagnóstico ocorra em fases avançadas da doença. Desse modo, a pesquisa de biomarcadores precoces de OA se tornou imperativa. O objetivo deste trabalho é fornecer uma revisão sobre os biomarcadores de OA em líquido sinovial e sua classificação recente, e aspectos gerais sobre as articulações, a cartilagem articular e o líquido sinovial. O trabalho foi desenvolvido em cinco etapas: elaboração da pergunta norteadora: "Quais os biomarcadores de osteoartrite no líquido sinovial?"; busca de literatura na base de dados PubMed utilizando os descritores: "osteoarthritis", "biomarker", "synovial fluid", "synovial effusion", "diagnosis"; análise crítica dos estudos selecionados; discussão dos resultados; e elaboração da revisão. Existem diversos biomarcadores relacionados à OA no líquido sinovial, em diferentes estágios de aplicabilidade. Os miRNAs parecem promissores, mas necessitam de validação para o uso em larga escala.

Palavras-chave: Osteoartrite. Líquido Sinovial. Biomarcadores. Articulações.

Abstract

Osteoarthritis is a progressive joint disease with an idiopathic cause, where inflammatory symptoms with biochemical and molecular changes are present. In healthy individuals, friction between the articular cartilage and the bone stimulates the synovial fluid to provide lubrication to the area, protecting against wear and damage. Therefore, when there is loss of this lubricating property – present in osteoarthritis, the patient presents symptoms of pain and limited movement. Due to the progressive and debilitating nature of osteoarthritis, one of the main interests in patient management is to get early diagnosis to direct more assertive treatment. Currently, the diagnosis is based on clinical symptoms associated with radiographic criteria, but radiographic changes are generally late, so the diagnosis only occurs in advanced stages of the disease. Thus, the search for early biomarkers of osteoarthritis has become imperative. Then, the aim of this paper is to provide a review of osteoarthritis biomarkers in synovial fluid and their recent classification, also addressing general aspects about joints, articular cartilage and synovial fluid. The work was developed in five stages: elaboration of the guiding question: "Which are the biomarkers of osteoarthritis in synovial fluid?"; search in the PubMed database using the descriptors: "osteoarthritis", "biomarker", "synovial fluid", "synovial effusion", "diagnosis"; critical analysis of selected studies; discussion of results; and preparation of the review. There are several biomarkers related to OA in synovial fluid, at different stages of applicability. MiRNAs appear promising but require validation for large-scale use.

Keywords: Osteoarthritis. Synovial Fluid. Biomarkers. Joints

Correspondência

Mauren Isfer Anghebem

E-mail: mauren.isfer@ufpr.br

Recebido em 02/02/2024 | Aprovado em 14/03/2024 | DOI: 10.21877/2448-3877.202400165

INTRODUÇÃO

A osteoartrite (OA) é uma doença inflamatória articular degenerativa, sendo uma das mais comuns formas de artrite. É caracterizada pelo dano progressivo da cartilagem, resultando em alterações estruturais e funcionais da mesma.⁽¹⁾ Este dano pode ser entendido pela incapacidade dos condrócitos de produzir uma matriz viável de cartilagem, resultando na perda da proteção da cartilagem articular.⁽²⁾

Os principais sinais e sintomas clínicos da osteoartrite são dor, efusões e outros sintomas inflamatórios que podem resultar em rigidez e perda de mobilidade.^(3,4) Desse modo, a OA é considerada a causa primordial de incapacidade física crônica, sendo elencada como doença prioritária pela Organização Mundial de Saúde – OMS (relatório WHO/EDM/PAR/2004.71).

A exata fisiopatologia da OA não é conhecida, mas sabe-se que é uma doença inflamatória relacionada com alterações bioquímicas e moleculares.⁽²⁾ A idade, distúrbios metabólicos e, sobretudo, a obesidade são os principais fatores de risco para o desenvolvimento dessa doença,⁽¹⁾ cuja progressão é multifatorial, incluindo contribuições hereditárias, fatores mecânicos e de envelhecimento. A OA também está relacionada com a presença de doença poliarticular, deposição de cristais intra-articulares, fraqueza muscular, neuropatia periférica e instabilidade articular.⁽⁵⁾

O diagnóstico da OA atualmente é feito através de exame físico para determinar o grau de dor e de comprometimento da mobilidade, e de exame radiológico, que possibilita a melhor visualização de alterações da cartilagem.⁽²⁾

Nesse contexto, a classificação Kellgren-Lawrence (KL), utilizada como uma definição radiográfica da OA, classifica a articulação com uma pontuação entre 0 (ausência de OA) a 4 (OA grave).⁽⁶⁾ Essa classificação é baseada na observação radiográfica de estreitamento do espaço articular, dos osteófitos marginais, da esclerose óssea subcondral e da alteração do formato do osso.⁽⁶⁾ Esses métodos são utilizados em pacientes sintomáticos, os quais já apresentam alterações articulares, em sua maioria, irreversíveis⁽⁷⁾ e, portanto, podem ser configurados como métodos diagnósticos reativos e não preditivos.⁽²⁾

A falta de diagnóstico precoce e o não conhecimento completo do processo fisiopatológico são fatores limitantes no tratamento da doença, que comumente é ineficaz. Assim, o diagnóstico precoce da OA é crucial para a terapia da doença. Para estabelecer um padrão de diagnóstico e uma nova abordagem terapêutica é urgente a descoberta de novos biomarcadores de OA.⁽⁸⁾

De acordo com a OMS, um biomarcador é “qualquer substância, estrutura ou processo que pode ser medido no corpo ou em seus produtos e influenciar ou prever a incidência de resultado ou doença”.⁽²⁾ Esses biomarcadores podem ser obtidos através da análise de líquidos biológicos e, no caso da OA, os principais fluidos para pesquisa de biomarcadores são o líquido sinovial, a urina e o sangue.⁽²⁾ O líquido sinovial é o primeiro a ser alterado na progressão da doença, portanto mesmo que seja o de mais difícil acesso e avaliação é o que merece mais atenção.^(2,7)

Baseado nesta premissa, este trabalho objetiva revisar os aspectos gerais sobre as articulações, o líquido sinovial, a osteoartrite e possíveis biomarcadores preditivos desta condição patológica. O trabalho foi desenvolvido em cinco etapas: (1) elaboração da pergunta norteadora: “Quais os biomarcadores de osteoartrite no líquido sinovial?”; (2) busca de literatura na base de dados PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>) utilizando os descritores: “osteoarthritis”, “biomarker”, “synovial fluid”, “synovial effusion”, “diagnosis”; (3) análise crítica dos estudos selecionados; (4) discussão dos resultados; e (5) elaboração da revisão.

ARTICULAÇÕES

Articulações são junções presentes no corpo que permitem a conexão de ossos e cartilagens.⁽⁹⁾ A classificação das articulações pode ser baseada em critérios histológicos, em que se considera o tipo de tecido conjuntivo dominante, ou em critérios funcionais, centrados na capacidade de movimento da articulação. Histologicamente, as articulações podem ser fibrosas, cartilaginosas e sinoviais. Do ponto de vista funcional, as articulações podem ser imóveis (sinartrose), ligeiramente móveis (anfiartrose) ou móveis (diartrose). Ambas as classificações podem ser correlacionadas: as sinartroses são articulações fibrosas; as anfiartroses, cartilaginosas; e as diartroses, sinoviais.⁽¹⁰⁾

Posto isso, a maioria dos ossos está conectada a partir de dois tipos principais de articulações: a sinartrose, conhecida como falsa articulação, e a diartrose, denominada de verdadeira articulação. A principal diferença entre elas é que na falsa articulação está presente um tecido conjuntivo de preenchimento, enquanto a verdadeira articulação possui um espaço articular. Ademais, a articulação verdadeira possui uma cápsula articular, promovendo estabilidade à articulação, e é dentro dessa cápsula que está presente a membrana sinovial.⁽¹¹⁾

Esta membrana reveste a cápsula e produz a sinóvia ou líquido sinovial, que é um ultrafiltrado do plasma. O líquido

sinovial é constituído de ácido hialurônico, lubrificina, proteínases e collagenases e tem como função a lubrificação da articulação e a nutrição da cartilagem articular. Daí a diartrose receber o nome de articulação sinovial por possuir o líquido sinovial, que devido ao seu papel de lubrificação permite que o movimento seja feito sem que haja fraturas ou quaisquer danos às faces articulares.⁽¹²⁾ A Figura 1 ilustra uma articulação verdadeira.

Cartilagem articular

A cartilagem é um tecido conjuntivo avascular, composto por células – os condrócitos – e um conjunto de macromoléculas, cujas características bioquímicas refletem sobretudo a composição da matriz extracelular (MEC).⁽¹³⁾ Dependendo da localização no organismo e da composição

da MEC, a cartilagem articular pode ser classificada em hialina, elástica e cartilaginosa, sendo a hialina a predominante nas articulações.⁽¹⁴⁾

O principal tipo celular da cartilagem articular são os condrócitos, ocupando apenas 1% do volume total do tecido. São células bastante diferenciadas, que apresentam uma limitada capacidade de proliferação e migração.⁽¹⁴⁾ Os condrócitos são metabolicamente ativos e circundados pela MEC.⁽¹⁵⁾ À medida que se dividem, também produzem a MEC que os circunda e se dispersam através dela. Eles sustentam a cartilagem e produzem colágeno e proteoglicanos ao mesmo tempo que também produzem metaloproteínases (MMP), que são enzimas que degradam a matriz cartilaginosa, possibilitando a expansão e reposicionamento das próprias células.⁽¹⁶⁾

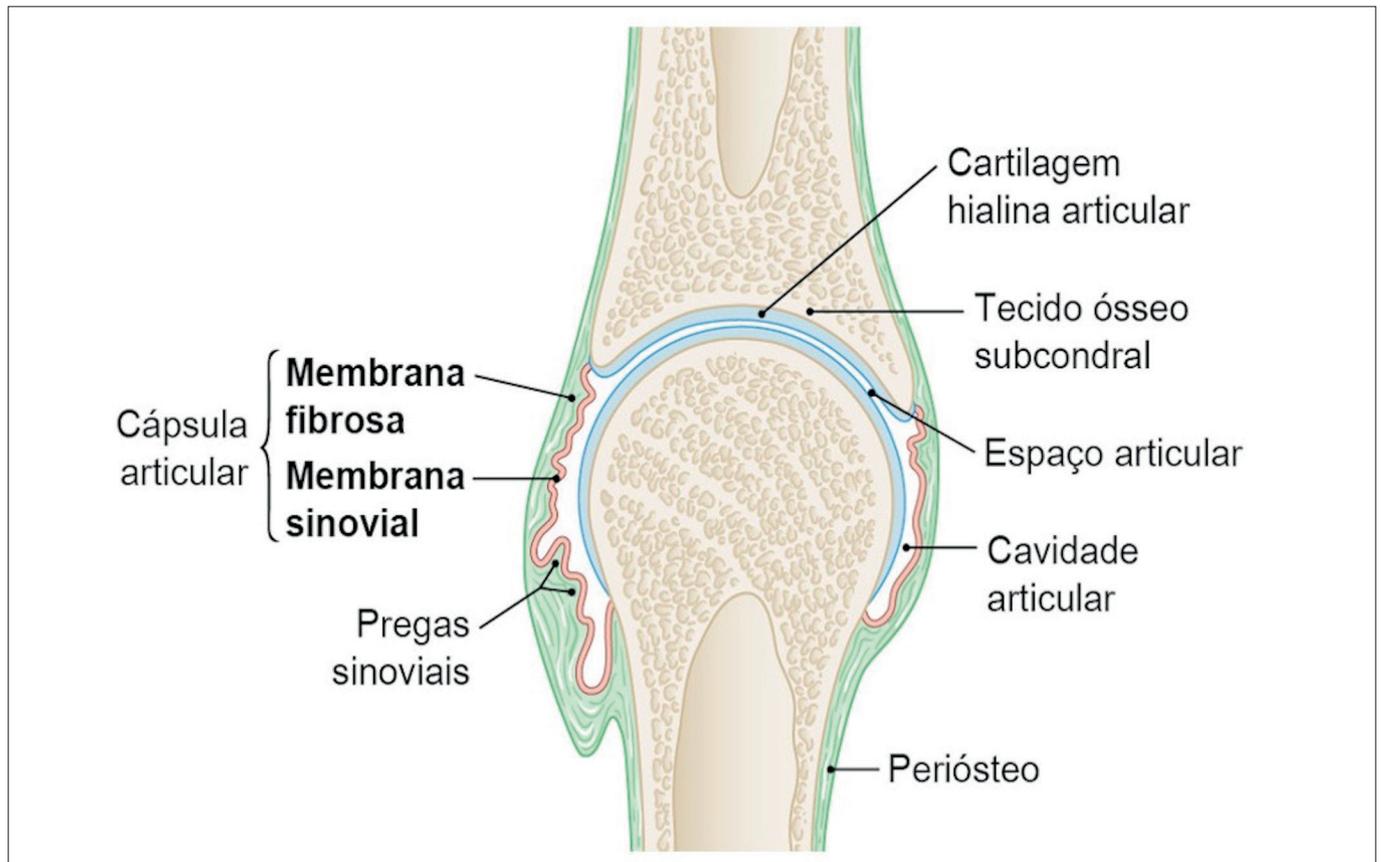


Figura 1

Diartrose: articulação sinovial.

A cavidade articular é circundada pela cápsula articular, um tecido conjuntivo fibroso ligado a cada osso participante, contendo membrana fibrosa e membrana sinovial. A membrana sinovial secreta o líquido sinovial que fica localizado na cavidade articular. A cartilagem hialina forma a cartilagem articular, cobrindo toda a superfície articular de cada osso. A cartilagem articular e a membrana sinovial são contínuas.

Fonte: Adaptado de Paulsen, F. & Waschke, J., 2019.⁽¹¹⁾

Os 99% restantes do volume total da cartilagem articular são compostos de 66% a 80% de água, cujas moléculas estão fortemente ligadas aos agregados de agregano e ácido hialurônico, e cujo volume se altera conforme peso/compressão e diminui com a idade.^(12,16) O fato de parte da cartilagem articular estar ligada frouxamente possibilita a difusão de pequenos metabólitos (dos quais cerca de 20 a 34% são sólidos inorgânicos e orgânicos) para os condrócitos, e destes para o interstício.⁽¹⁶⁾

A MEC das articulações é composta de colágenos, proteínas não colagênicas, água e lipídios,⁽¹⁷⁾ sendo esses compostos os responsáveis pelo reparo da MEC.⁽¹⁵⁾ A presença de colágeno do tipo II proporciona resistência à tração. A cartilagem também possui colágenos dos tipos IX, XI, IV, X e moléculas de colágeno específicas da cartilagem.⁽¹⁶⁾

As proteínas não colagênicas – proteoglicanas, proteína oligomérica da matriz da cartilagem (COMP), fibulina e glicoproteínas – são sintetizadas pelos osteoblastos e oferecem às articulações elasticidade, flexibilidade e força.⁽¹⁷⁾ Elas mediam interações dos condrócitos com a MEC e têm valor clínico como marcadores de renovação e degeneração da cartilagem.⁽¹⁶⁾

As proteoglicanas proporcionam resistência à compressão; suas concentrações diminuem com a idade, resultando no amolecimento da cartilagem.^(12,14) Esta classe de proteínas contém três tipos de glicosaminoglicanos: o ácido hialurônico (hialurano), o sulfato de condroitina e o sulfato de queratano. Estes dois últimos se unem por meio de uma proteína central, formando o monômero mais importante da cartilagem hialina: o agregano. Cada molécula de ácido hialurônico está associada a várias moléculas de agregano, formando agregados de proteoglicanos ligados às fibrilas de colágeno, os quais proporcionam as propriedades biomecânicas da cartilagem hialina.⁽¹⁶⁾

A cartilagem articular é dividida em quatro camadas ou zonas, que apresentam diferentes comportamentos biomecânicos e bioquímicos. A camada superficial (zona I) ocupa de 10% a 20% da espessura da cartilagem articular e protege as camadas mais profundas contra tensões de cisalhamento. Contém poucos proteoglicanos e sua maior parte é composta de água, sendo suas células pouco ativas, gerando pouco desgaste. É a zona responsável pelo comportamento da cartilagem sob estresse, e por este motivo deforma-se mais fortemente, sendo menos rígida que as outras zonas. É por esta zona que há maior troca de fluidos da cartilagem com seu arredor devido ao aumento da permeabilidade do tecido em caso de grande estresse mecânico.⁽¹⁵⁾

A camada transicional ou zona II ocupa o maior volume, entre 40% e 60% da cartilagem, e abrange fibrilas de colágeno e proteoglicanos que são mais espessos. De uma visão funcional, esta camada é a primeira linha de resistência contra forças de compressão.⁽¹⁵⁾

A camada profunda ou zona III contém o maior número de proteoglicanos, contudo o menor volume de água. Apresenta fibrilas de colágeno com maior diâmetro e condrócitos dispostos paralelamente a elas. Proporciona a maior resistência contra as forças compressivas, pois as fibras de colágenos criam uma forma de arca de sustentação pela sua disposição, suportando carga sobrejacente. A interface separa a zona III da cartilagem calcificada. É nessa zona que as faixas de fibrilas se ligam às fibras de colágeno e impedem a separação da cartilagem do osso.⁽¹⁵⁾

Por fim, a camada calcificada ou zona IV atua na fixação da cartilagem ao osso; nela a população celular é escassa.⁽¹⁵⁾ A Figura 2 esquematiza as quatro zonas da cartilagem articular.

Líquido sinovial

O líquido articular é denominado de líquido sinovial em razão da sua semelhança com uma clara de ovo, por ser substância viscosa e mucinosa. Atua como um lubrificante das articulações, reduzindo o atrito entre as superfícies da cartilagem.⁽¹⁸⁾ Seu volume varia de 0,1 mL a 3,5 mL, geralmente aumentando quando presentes doenças articulares.⁽¹⁹⁾

O líquido sinovial é composto por um ultrafiltrado do plasma proveniente de fenestrações nos vasos sanguíneos sinoviais e por substâncias secretadas pela membrana sinovial. Em sua composição estão proteínas e outras macromoléculas secretadas pelas células que revestem as articulações, altas concentrações de hialuronato de alto peso molecular e células e mediadores inflamatórios. O líquido sinovial está em contato direto com a cartilagem articular e o tecido sinovial, fornecendo nutrientes necessários para o metabolismo dos condrócitos e servindo como meio de transporte das proteínas liberadas pela cartilagem articular, além de permitir o aporte de citocinas.^(20,21)

Os constituintes do líquido sinovial que advém do plasma atravessam uma barreira dupla de membrana, que consiste primeiramente do revestimento endotelial dos capilares, seguido da matriz que envolve as células sinoviais. Após a filtração, combina-se com um mucopolissacarídeo que é sintetizado pela membrana sinovial, o hialuronato ou ácido hialurônico.⁽¹⁸⁾

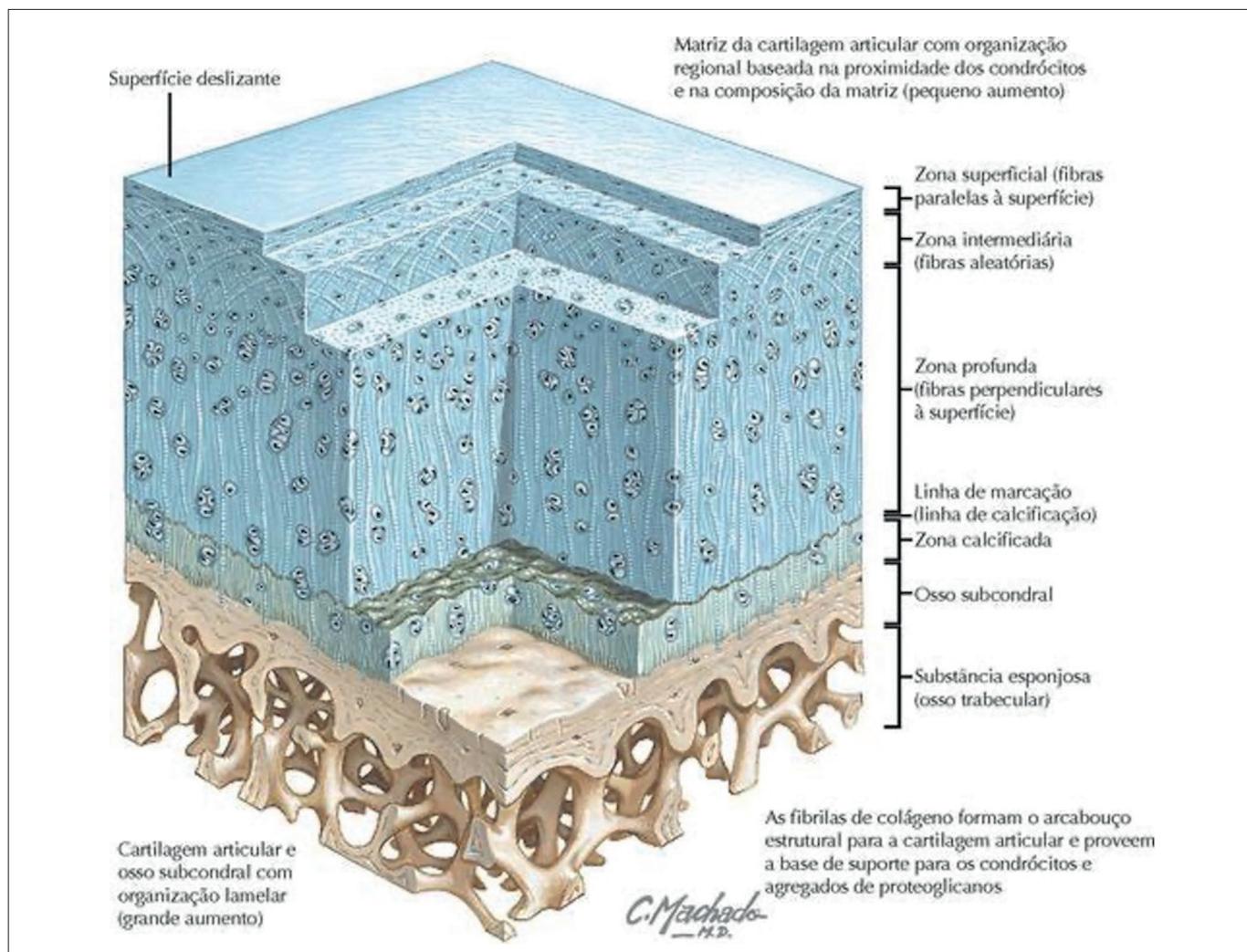


Figura 2

Cartilagem articular e osso subcondral com organização lamelar.

Fonte: Thompson JC, 2011.⁽²⁾

O ácido hialurônico fornece a viscosidade do líquido sinovial, sendo o componente mais importante do meio, fornecendo suavidade para as articulações e resistência da cartilagem à compressão.⁽¹⁷⁾

O segundo componente em importância no líquido sinovial é o agregano, também conhecido como proteína de índice de proteoglicanos específicos da cartilagem ou proteoglicano de sulfato de condroitina. Desempenha importante participação nas interações entre condrócitos, e entre condrócitos e a MEC.⁽¹⁷⁾

Devido a sua relação direta com vários tecidos da articulação, a análise laboratorial do líquido sinovial é uma excelente ferramenta diagnóstica para investigar a progressão da osteoartrite e demais doenças articulares, fornecendo informações sobre prognóstico e estágio da doença, como também sobre distúrbios na articulação.⁽²⁾

Na presença de um processo inflamatório, o líquido sinovial apresentará mediadores inflamatórios e subprodutos que refletem a mudança na articulação. Uma vez que biomarcadores relacionados a processos nas articulações estão

em maior concentração no líquido sinovial, a análise deste fluido pode apresentar maior sensibilidade e especificidade em relação ao estado clínico do paciente.^(4,22)

OSTEOARTRITE

A osteoartrite (OA) é a doença articular mais comum no mundo, com incidência global estimada em cerca de 20%, sendo de 2% a 4% na América do Sul. É caracterizada por degeneração progressiva da cartilagem articular e dor persistente, causando incapacidade, perda de função e redução da qualidade de vida.⁽²³⁾

Na OA, as alterações estruturais e funcionais presentes concomitantemente podem afetar toda a articulação, incluindo membrana sinovial, menisco (no caso do joelho), ligamentos periarticulares e osso subcondral.⁽⁴⁾ A etiopatogenia da OA é multifatorial, e pode ser primária (idiopática) ou secundária, com influência de fatores hereditários. Contribuem para o desenvolvimento da OA a idade, traumas articulares, outras doenças articulares e sobrepeso/obesidade.⁽²³⁾

Fisiopatologia da Osteoartrite

A cartilagem articular é o tecido mais importante envolvido no desenvolvimento inicial da OA.⁽²⁴⁾ Todavia, a patogênese da OA envolve não apenas o dano da cartilagem, como também alterações estruturais em toda a articulação, como no osso subcondral, nos ligamentos, na cápsula, na membrana sinovial e nos músculos periarticulares.^(25,26)

Entre as alterações estruturais mais comuns associadas à OA estão a perda progressiva da cartilagem articular, o aumento da espessura da placa subcondral (estrutura presente logo abaixo da cartilagem, importante para sua regeneração natural), o crescimento de saliência óssea nas margens articulares (osteófitos) e o desenvolvimento de cistos ósseos.⁽⁵⁾

A OA é hoje reconhecida como um processo inflamatório que, pelo menos histologicamente, pode por vezes ser indistinguível da infiltração sinovial reumatoide.⁽²³⁾ A inflamação crônica mediada pela hiperplasia sinovial – aumento no volume do líquido articular devido a uma resposta inflamatória por conta da sinovite na camada produtora do líquido

(a sinóvia) – foi recentemente identificada como gatilho para o início e progressão da OA. Verificou-se que a inflamação sinovial antecede as alterações estruturais das articulações e está positivamente correlacionada com a gravidade da OA. A inflamação sinovial afeta a degeneração da MEC, a remodelação subcondral e a formação de osteófitos – formações ósseas anormais em torno da articulação.⁽²³⁾

A Figura 3 sumariza a fisiopatologia da OA. Durante o desenvolvimento da OA, a composição da cartilagem muda, resultando na perda da sua integridade e aumentando a suscetibilidade à ruptura por forças físicas. No início do processo as erosões ocorrem apenas na superfície; posteriormente, fissuras cartilaginosas mais profundas são seguidas pela expansão da zona de cartilagem calcificada. Em um processo adaptativo na tentativa de reparação, ocorre hipertrofia dos condrócitos, o que promove a geração de produtos de degradação da matriz e mediadores pró-inflamatórios que atuam nos próprios condrócitos, desregulando sua função, e estimulam respostas proliferativas e pró-inflamatórias no líquido sinovial adjacente. Os sinoviócitos, células do tecido sinovial, em proliferação também liberam produtos pró-inflamatórios. Esse processo é acompanhado por hipertrofia tecidual e aumento da vascularização. No osso, a renovação óssea é aumentada e ocorre invasão vascular, com a rede de vasos se estendendo do osso subcondral, passando pela interface e atingindo a cartilagem. Esta remodelação e reparação óssea também está associada ao desenvolvimento de lesões subcondrais da medula óssea. Os osteófitos que se desenvolvem nas margens articulares em razão da reativação da ossificação endocondral são fortemente afetados por fatores inflamatórios, assim como por sobrecarga e cinemática articular anormal.^(26,27)

Os principais mecanismos fisiológicos envolvidos na OA, portanto, estão relacionados à ação de mediadores pró-inflamatórios, como as interleucinas IL-1 β , IL-6, IL-8, o fator de necrose tumoral α (TNF- α), o fator nuclear κ B (NF κ B) e a proteína quinase ativada por mitogênio (MAP) em condrócitos, comprometendo sua função e viabilidade e acelerando a diferenciação hipertrófica e o envelhecimento celular.⁽²⁴⁾ Assim, o diagnóstico precoce é crucial para a prevenção do processo fisiopatológico da OA.

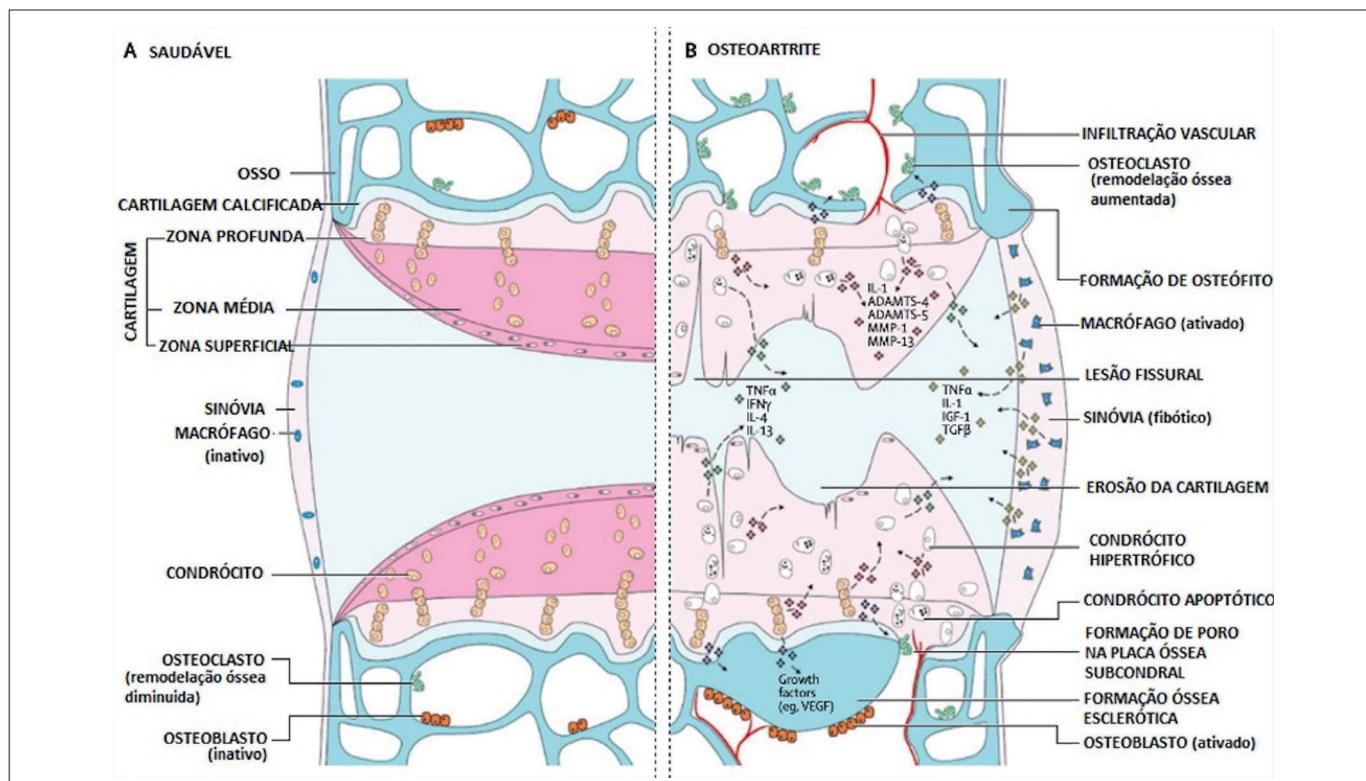


Figura 3

Vias de sinalização e alterações estruturais no desenvolvimento da osteoartrite.

ADAMTS= desintegrina A e metaloprotease com domínios trombospondina. IL= interleucina. MMP= metaloproteinase de matriz. TNF= fator de necrose tumoral. IFN= interferon. IGF= fator de crescimento insulínico. TGF= fator de crescimento transformador. VEGF= fator de crescimento do endotélio vascular.

Fonte: Adaptado de Hunter, D.J. & Bierma-Zeinstra, S., 2019.⁽²⁷⁾

BIOMARCADORES DE OSTEOARTRITE NO LÍQUIDO SINOVIAL

A definição de biomarcadores pode ser ampla e vem mudando ao longo dos anos. Em uma proposição atual, biomarcador pode ser definido como uma observação biológica que substitui e prediz um desfecho clinicamente relevante ou resultado intermediário que é mais difícil de observar. Portanto, para a identificação de biomarcadores adequados é preciso compreender a fisiopatologia da doença e os fatores a ela associados.⁽²⁸⁾

Dada a ligação física do líquido sinovial com os tecidos articulares, a pesquisa de diferentes biomarcadores neste líquido pode ser uma forma eficiente de tornar mais sensível e mais eficiente o diagnóstico precoce da OA. Os melhores

candidatos para biomarcadores na OA são moléculas estruturais ou fragmentos ligados à cartilagem, ao osso ou ao líquido sinovial e podem ser específicos de um tipo de tecido articular ou comum a todos eles. Partindo deste princípio, os biomarcadores de OA no líquido sinovial podem ser divididos em 4 classes, com base na sua origem e função: (1) biomarcadores associados ao metabolismo do colágeno na cartilagem (colágeno tipo II) ou osso subcondral (colágeno tipo I); (2) biomarcadores associados ao metabolismo do agregano na cartilagem; (3) biomarcadores relacionados a proteínas não colagênicas que têm um papel em outras vias metabólicas na articulação, incluindo glicoproteínas, proteoglicanos, metaloproteinases, produtos finais de glicação avançada, bem como hialuronato; e, (4) biomarcadores associados a outros processos, como inflamação ou fibrose.⁽²⁹⁾

Em 2006, Bauer e colaboradores⁽³⁰⁾ propuseram uma classificação dos biomarcadores da OA, denominada BIPED (do inglês, Burden of Disease, Investigative, Prognostic, Efficacy of Intervention and Diagnostic), que significa Carga de Doença, Investigativo, Prognóstico, Eficácia de Intervenção e Diagnóstico. Mais tarde, o Biomarkers Working Group, que representa especialistas na área de pesquisa de biomarcadores de OA, atualizou esta classificação e elaborou um consenso a pedido da OARSI-FDA (Osteoarthritis Research Society International em parceria com a Food and Drug Administration)⁽³¹⁾ e 6 categorias de biomarcadores de OA foram propostas, a saber:

Categoria 1: Biomarcadores de carga da doença

Estes biomarcadores indicam a extensão ou gravidade da doença e podem ser considerados como ferramentas para o estadiamento da OA.⁽³¹⁾ Dentre os biomarcadores desta categoria, podem ser citadas as interleucinas (IL), em especial a IL-6 e a IL-8, a proteína oligomérica da matriz da cartilagem – COMP (do inglês, *Cartilage Oligomeric Matrix Protein*), as metaloproteinases (MMP) como a MMP-1 e a MMP-13, o fator de crescimento do endotélio vascular – VEGF (do inglês *Vascular Endothelial Growth Factor*), entre outros.⁽⁴⁾

Categoria 2: Biomarcadores investigativos

São os biomarcadores que podem ainda não ter evidências acumuladas suficientes para serem atribuídos a uma categoria específica da classificação BIPED, mas ainda assim se mostram promissores para serem incorporados em futuras pesquisas pré-clínicas e clínicas.⁽³¹⁾

Estudos mostram que alguns biomarcadores se apresentam no líquido sinovial de pacientes com OA em concentrações similares às plasmáticas; outros tiveram suas concentrações alteradas após atividades físicas ou cirurgia artroscópica; outros tiveram suas concentrações correlacionadas a outros biomarcadores. Estes casos envolveram a COMP, as MMP-1, MMP-3, MMP-13 e o inibidor tecidual de metaloproteinase tipo 1 – TIMP-1 (do inglês, *Tissue Inhibitor of Metalloprotease-1*).⁽⁴⁾

Categoria 3: Biomarcadores prognósticos

São aqueles que indicam o risco do paciente de desenvolver a OA, assim como a probabilidade de progressão da OA, e até mesmo a eficácia terapêutica.⁽³¹⁾

Como exemplos de biomarcador prognóstico citam-se os telopeptídeos C-terminais – CTX I e CTX II (do inglês, *C-Terminal Telopeptide*), que são fragmentos de degradação

do colágeno tipo I e tipo II, respectivamente. Concentrações de CTX I e CTX II aumentadas na urina foram associadas a uma rápida progressão clínica em pacientes com OA com obesidade e depressão.⁽³²⁾ O CTX II analisado em líquido sinovial de pacientes com OA foi associado à gravidade radiográfica.⁽³³⁾

Categoria 4: Biomarcadores de eficácia da intervenção

Estes biomarcadores podem ser utilizados em ensaios clínicos randomizados para avaliar as alterações associadas aos tratamentos farmacológicos, podendo ser indicativos ou preditivos da eficácia do tratamento.

Um exemplo é a correlação positiva entre as concentrações de agrecano no líquido sinovial de pacientes com OA antes da injeção com ácido hialurônico e a melhora no escore da Associação Ortopédica Japonesa (que avalia a função motora do paciente) um mês após a injeção. Outras evidências científicas mostram que após o tratamento com ácido hialurônico, as concentrações de MMP-1 e MMP-9 reduziram; assim como as concentrações de CTX I reduziram significativamente em pacientes com OA de joelho tratados com colchicina oral.^(34,35)

Categoria 5: Biomarcadores de diagnóstico

Biomarcadores de diagnóstico são aqueles capazes de indicar se o paciente tem a doença ou identificar diferentes subtipos da doença. Um biomarcador pode ser mais sensível que um exame de imagem, detectando o processo que desencadeia a OA antes que ela seja detectável por radiografia ou por outros exames. Citocinas, quimiocinas e enzimas proteolíticas estão presentes na OA, o que as torna bons biomarcadores de diagnóstico. Pacientes com OA apresentam elevadas concentrações de MMP-1, MMP-3 e ligante 5 de quimiocina CC – CCL5 (do inglês, C-C Chemokine Ligand-5) em seus líquidos sinoviais em comparação com indivíduos sem OA.⁽²²⁾

Categoria 6: Biomarcadores de segurança

São biomarcadores que poderiam ser utilizados em ensaios pré-clínicos e pesquisas clínicas para detectar desfechos desfavoráveis e citotoxicidade durante o tratamento da OA, através do monitoramento da saúde dos tecidos articulares; ou definir dosagens terapêuticas seguras. Por exemplo, biomarcadores que refletem a síntese das principais proteínas da articulação podem fornecer um índice do efeito protetor das articulações de um tratamento potencial.⁽³¹⁾ Atualmente não há estudos explorando especificamente este aspecto dos biomarcadores relacionados ao tecido articular.

Além das seis categorias de biomarcadores propostas pelo Biomarkers Working Group,⁽³¹⁾ a avaliação de outros parâmetros biológicos tem auxiliado no diagnóstico, prognóstico e tratamento da OA, sendo elencados a seguir.

OUTROS BIOMARCADORES

Contagem de leucócitos e presença de cristais

Uma contagem total e diferencial de leucócitos no líquido sinovial abaixo de 2.000 células/ μ L, com baixa porcentagem de neutrófilos, define a natureza não inflamatória do líquido, que é uma característica da OA, ao contrário da artrite inflamatória. Somado a isso, a presença de cristais de cálcio é frequente em líquido sinovial de pacientes com OA.⁽³⁶⁾

Viscosidade do líquido sinovial

Em um estudo realizado por Kohlhof e colaboradores,⁽³⁷⁾ os autores identificaram que nos pacientes saudáveis houve uma redução significativa da velocidade de difusão do glicosaminoglicano hialuronato, enquanto em pacientes com osteoartrite não houve redução. A conclusão do estudo confirma que a viscosidade do líquido sinovial de pacientes com OA se mostra reduzida. Desse modo, a análise do ácido hialurônico, componente presente no líquido sinovial e responsável por sua característica viscosa, se torna relevante quando houver suspeita da doença.

Peptídeo helicoidal de colágeno tipo II (HELIX-II)

O colágeno tipo II é a principal proteína da matriz extracelular na cartilagem articular hialina. Em condições em que há dano na cartilagem, ocorre a degradação deste colágeno com liberação de metabólitos ou fragmentos. Um dos metabólitos é o peptídeo helicoidal de colágeno tipo II, ou HELIX-II, que é formado, em parte, por diferentes vias enzimáticas – incluindo catepsinas e metaloprotease de matriz, em diferentes estágios do dano à cartilagem.⁽³⁸⁾

Evidências mostram que a presença de HELIX-II no líquido sinovial é um indicador específico de dano na cartilagem, portanto um biomarcador precoce de OA.⁽³⁹⁾

Fatores Induzidos por Hipóxia – HIF

A fisiopatologia da OA envolve hipóxia e estresse oxidativo. Os fatores induzidos por hipóxia – HIF (do inglês, *Hypoxia-Inducible Factors*) fazem parte de um complexo proteico formado pela polimerização de duas subunidades diferentes: as subunidades a e b. Os HIF-1a, HIF-2a e HIF-3a são três

membros da família HIF e geralmente não são expressos em condições normais de oxigênio, mas sua expressão aumenta sob hipóxia. Os HIF atuam nas alterações patológicas da cartilagem articular, do osso subcondral e do líquido sinovial, participando da degradação da MEC da cartilagem articular, apoptose das células locais, reação inflamatória e autofagia. Dos membros da família HIF, o HIF-1a é o mais envolvido na autofagia e apoptose dos condrócitos, desempenha papel importante na regulação da resposta inflamatória e promove a adaptação dos condrócitos frente a condições de hipóxia.⁽⁴⁰⁾

Evidências recentes mostram que as concentrações de HIF-1a aumentam progressivamente conforme a gravidade da OA aumenta, indicando que este fator de transcrição pode ser utilizado como biomarcador diagnóstico e prognóstico da OA.⁽²⁾

Sulfato de condroitina

O agregano é uma das proteínas mais abundantes na matriz da cartilagem e é necessário para reter água na MEC. A medição do sulfato de condroitina indica degradação do agregano e é, portanto, um marcador de destruição da cartilagem.⁽⁴¹⁾

Os isômeros do sulfato de condroitina têm sido apontados como bons marcadores de doença articular. As concentrações de sulfato de condroitina e o padrão de sulfatação no líquido sinovial mostraram-se intimamente relacionados à gravidade radiográfica da OA. Comparados com os valores nos controles, os valores das concentrações dos isômeros C6S e C4S e a relação C6S:C4S foram aumentados na fase inicial de OA, e a concentração de C6S e a relação C6S:C4S diminuiu no estágio avançado.⁽⁴²⁾

Proteína ácida da cartilagem 1 – CRTAC1

A proteína ácida da cartilagem 1 – CRTAC1 (do inglês, *cartilage acidic protein 1*) é uma proteína da matriz extracelular da cartilagem, expressa por condrócitos. A IL-1 β e o TNF- α regulam positivamente a expressão de CRTAC1 em condrócitos articulares ou fibroblastos sinoviais, o que indica que citocinas pró-inflamatórias poderiam ser a sinalização que desencadeia o aumento de CRTAC1 na OA.⁽⁴³⁾

Recentemente a CRTAC1 foi proposta como biomarcador específico de OA, predizendo o risco de desenvolver a doença e a progressão para substituição articular. As evidências mostraram que as concentrações plasmáticas de CRTAC1 identificam melhor o risco de OA do que qualquer outra proteína, incluindo a COMP, o biomarcador mais extensivamente

estudado para OA. Além disso, a CRTAC1 é específica para OA, pois não foi associada a outras doenças articulares. E, por fim, embora as concentrações de CRTAC1 aumentem ligeiramente com a idade, não se correlacionam com sexo ou índice de massa corporal, que são os fatores de risco clássicos para OA, indicando que esta proteína é um fator de risco independente para OA.⁽⁴⁴⁾

Marcadores genômicos – microRNAs

O material genômico extracelular é originado de um ambiente intracelular e, portanto, ele pode trazer informações mais valiosas a respeito de alterações intracelulares previamente às alterações estruturais que afetam proteínas de matriz. Ainda, derivados de ácido ribonucleico (RNA) podem permanecer estáveis em líquidos biológicos, como o líquido sinovial, devido a transportadores extracelulares, se tornando alvos potenciais para serem biomarcadores.⁽⁶⁾

Os microRNAs (miRNAs ou miR) são moléculas pequenas de RNA que não codificam proteínas, mas interagem com locais alvo localizados em regiões 3' não traduzidas (3'UTR) de RNA mensageiro (mRNA) para regular negativamente sua expressão quando o miRNA apropriado está ligado ao mRNA alvo.⁽⁴⁵⁾

Já é sabido que os miRNAs são cruciais no desenvolvimento do esqueleto e na manutenção da homeostase da cartilagem ao longo da idade. Além disso, os miRNAs são

desregulados na cartilagem durante a OA e têm um efeito funcional na progressão da doença. Portanto, os miRNAs também podem atuar como biomarcadores de OA.⁽²⁾ De fato, diversos miRNA já foram apontados como potenciais biomarcadores de OA: miR-454, miR-885, miR-19b, miR-486, miR-33b, miR-140, miR-671, entre outros.⁽⁴⁵⁾

Xie e colaboradores⁽⁸⁾ demonstraram que concentrações de miR-210 são significativamente elevadas em pacientes com OA, independentemente do estágio da doença, o que o torna um promissor biomarcador precoce de OA. O estudo também mostrou a alta correlação de miR-210 e VEGF, que prova que o aumento da angiogênese pode ativar o miR-210 e contribuir para o desenvolvimento da OA. Porém seu papel na progressão da doença ainda não foi bem ilustrado.

A expressão de miRNA-34a-5p (miR-34a-5p) está elevada no líquido sinovial de pacientes com OA de joelho em estágio avançado.⁽⁴⁶⁾

O miR-17-5p (miR-17) pertence ao cluster miR-17~92. A desregulação deste agrupamento de miRNA está associada à malformação esquelética e a defeitos de crescimento em humanos, e a redução da expressão de miR-17 desempenha um papel crítico na progressão da OA, podendo ser um promissor biomarcador de OA.⁽⁴⁷⁾

A Tabela 1 resume os biomarcadores selecionados nesta revisão e suas aplicações e/ou limitações.

Tabela 1

Considerações sobre alguns biomarcadores de osteoartrite dosados em líquido sinovial.

Biomarcador no líquido sinovial	Considerações/Achados na osteoartrite
Contagem total de leucócitos	Abaixo de 2.000 células/μL
Contagem diferencial de leucócitos	Baixa porcentagem de neutrófilos
Presença de cristais de cálcio	Frequente
Viscosidade	Diminuída
Ácido hialurônico	Diminuído
HELIX-II	Presente
HIF	Aumentado
Sulfato de condroitina	Aumentado na fase aguda
CRTAC1	Aumentada. Fator de risco independente para OA.
miRNAs	Diversos foram associados à OA: miR-454, miR-885, miR-19b, miR-486, miR-33b, miR-140, miR-671, entre outros.

HELIX-II = Peptídeo helicoidal de colágeno tipo II; HIF = Fatores induzidos por hipóxia; CRTAC1 = Proteína ácida da cartilagem 1; miRNAs = microRNAs.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A osteoartrite, caracterizada por degeneração progressiva da cartilagem articular, é a doença reumatológica mais comum no mundo e afeta profundamente a qualidade de vida dos afetados. A busca por biomarcadores de OA é justificada, em razão da elevada prevalência desta patologia, do alto custo envolvido no tratamento e, principalmente, porque o diagnóstico precoce impacta diretamente na eficácia do tratamento.

Esta revisão mostra que a pesquisa de biomarcadores da OA já ajudou a aprofundar a compreensão da fisiopatologia da OA. Sabe-se que o biomarcador ideal é aquele que pode ser coletado de forma não invasiva, é detectado antes do desenvolvimento da doença, tem valor preditivo do resultado da doença e fornece potenciais alvos terapêuticos.

Entretanto, mesmo que a coleta do líquido sinovial seja invasiva, este líquido biológico tem grande valor diagnóstico devido à sua proximidade com a cartilagem, tecido atingido pela osteoartrite. Sendo assim, através deste trabalho foi possível identificar que existem disponíveis muitos biomarcadores relacionados à OA no líquido sinovial, em diferentes estágios de aplicabilidade. A pesquisa de marcadores moleculares de OA, como os miRNAs, é um campo relativamente novo e em expansão, mas que ainda necessita de validação para o uso em larga escala.

REFERÊNCIAS

- Mobasheri A, Batt M. An update on the pathophysiology of osteoarthritis. *Ann Phys Rehabil Med*. 2016 Dec;59(5-6):333-339. doi:10.1016/j.rehab.2016.07.004.
- Munjal A, Bapat S, Hubbard D, Hunter M, Kolhe R, Fulzele S. Advances in Molecular biomarker for early diagnosis of Osteoarthritis. *Biomol Concepts*. 2019 Aug 9;10(1):111-119. doi: 10.1515/bmc-2019-0014.
- Abramoff B, Caldera FE. Osteoarthritis: Pathology, Diagnosis, and Treatment Options. *Med Clin North Am*. 2020 Mar;104(2):293-311. doi: 10.1016/j.mcna.2019.10.007.
- Boffa A, Merli G, Andriolo L, Lattermann C, Salzmann GM, Filardo G. Synovial Fluid Biomarkers in Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Quantitative Evaluation Using BIPEd's Criteria. *Cartilage*. 2021 Dec;13(1_suppl):825-1035. doi: 10.1177/1947603520942941.
- Goldring SR, Goldring MB. Clinical aspects, pathology and pathophysiology of osteoarthritis. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2006 Oct-Dec;6(4):376-8. PMID: 17185832.
- Budd E, Nalesso G, Mobasheri A. Extracellular genomic biomarkers of osteoarthritis. *Expert Rev Mol Diagn*. 2018 Jan;18(1):55-74. doi: 10.1080/14737159.2018.1415757.
- Moretti L, Bizzoca D, Geronimo A, Moretti FL, Monaco E, Solarino G, Moretti B. Towards Precision Medicine for Osteoarthritis: Focus on the Synovial Fluid Proteome. *Int J Mol Sci*. 2022 Aug 27;23(17):9731. doi: 10.3390/ijms23179731.
- Xie W, Su W, Xia H, Wang Z, Su C, Su B. Synovial Fluid MicroRNA-210 as a Potential Biomarker for Early Prediction of Osteoarthritis. *Biomed Res Int*. 2019 Jul 29;2019:7165406. doi: 10.1155/2019/7165406.
- Fujii Y, Liu L, Yagasaki L, Inotsume M, Chiba T, Asahara H. Cartilage Homeostasis and Osteoarthritis. *Int J Mol Sci*. 2022 Jun 5;23(11):6316. doi: 10.3390/ijms23116316.
- Cope PJ, Ourradi K, Li Y, Sharif M. Models of osteoarthritis: the good, the bad and the promising. *Osteoarthritis Cartilage*. 2019 Feb;27(2):230-239. doi: 10.1016/j.joca.2018.09.016.
- Paulsen F, Waschke J. *Sobotta Atlas Prático de Anatomia humana*. 3ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2019. ISBN 9788535292305.
- Thompson JC. *Netter Atlas de Anatomia Ortopédica*. Rio de Janeiro: Grupo GEN, 2011. E-book. ISBN 9788595155268. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788595155268/>. Acesso em: 01 fev 2024.
- Carballo CB, Nakagawa Y, Sekiya I, Rodeo SA. Basic Science of Articular Cartilage. *Clin Sports Med*. 2017 Jul;36(3):413-425. doi: 10.1016/j.csm.2017.02.001.
- Ocampo PE, Vallejo VH, Canavese Rahal S. Cartilagem articular, patogênese e tratamento da osteoartrite. *RVZ [Internet]*. 14º de novembro de 2019 [citado 2º de fevereiro de 2024]; 26:1-12. Disponível em: <https://rvz.emnuvens.com.br/rvz/article/view/425>.
- Eschweiler J, Horn N, Rath B, Betsch M, Baroncini A, Tingart M, Migliorini F. The Biomechanics of Cartilage—An Overview. *Life (Basel)*. 2021 Apr 1;11(4):302. doi: 10.3390/life11040302.
- Pawlina W. *Ross Histologia - Texto e Atlas*. Rio de Janeiro: Grupo GEN, 2021. E-book. ISBN 9788527737241. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788527737241/>. Acesso em: 01 fev 2024.
- Kumavat R, Kumar V, Malhotra R, Pandit H, Jones E, Ponchel F, Biswas S. Biomarkers of Joint Damage in Osteoarthritis: Current Status and Future Directions. *Mediators Inflamm*. 2021 Mar 9;2021:5574582. doi: 10.1155/2021/5574582.
- Mundt LA, Shanahan K. Exame de urina e de fluidos corporais de Graff. *Porto Alegre: Artmed*, 2012. ISBN 9788536326344.
- Neves PA. *Manual Roca Técnicas de Laboratório - Líquidos Biológicos*. São Paulo: Grupo GEN, 2011. E-book. ISBN 978-85-412-0256-5. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/978-85-412-0256-5/>. Acesso em: 01 fev 2024.
- Cretu D, Diamandis EP, Chandran V. Delineating the synovial fluid proteome: recent advancements and ongoing challenges in biomarker research. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2013 Feb-Apr;50(2):51-63. doi: 10.3109/10408363.2013.802408.
- Peffers MJ, Smagul A, Anderson JR. Proteomic analysis of synovial fluid: current and potential uses to improve clinical outcomes. *Expert Rev Proteomics*. 2019 Apr;16(4):287-302. doi: 10.1080/14789450.2019.1578214.
- Monibi F, Roller BL, Stoker A, Garner B, Bal S, Cook JL. Identification of Synovial Fluid Biomarkers for Knee Osteoarthritis and Correlation with Radiographic Assessment. *J Knee Surg*. 2016 Apr;29(3):242-7. doi: 10.1055/s-0035-1549022.
- Coaccioli S, Sarzi-Puttini P, Zis P, Rinonapoli G, Varrassi G. Osteoarthritis: New Insight on Its Pathophysiology. *J Clin Med*. 2022 Oct 12;11(20):6013. doi: 10.3390/jcm11206013.
- Mobasheri A, Batt M. An update on the pathophysiology of osteoarthritis. *Ann Phys Rehabil Med*. 2016 Dec;59(5-6):333-339. doi: 10.1016/j.rehab.2016.07.004.
- Geyer M, Schönfeld C. Novel Insights into the Pathogenesis of Osteoarthritis. *Curr Rheumatol Rev*. 2018;14(2):98-107. doi: 10.2174/1573397113666170807122312.
- Chen B, Huang W, Liao J. Osteoarthritis: The Most Common Joint Disease and Outcome of Sports Injury. *J Clin Med*. 2023 Aug 3;12(15):5103. doi: 10.3390/jcm12155103.

27. Hunter DJ, Bierma-Zeinstra S. Osteoarthritis. *Lancet*. 2019 Apr 27;393(10182):1745-1759. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30417-9.
28. Aronson JK, Ferner RE. Biomarkers-A General Review. *Curr Protoc Pharmacol*. 2017 Mar 17; 76:9.23.1-9.23.17. doi: 10.1002/cpph.19.
29. Lotz M, Martel-Pelletier J, Christiansen C, Brandi ML, Bruyère O, Chapurlat R, et al. Value of biomarkers in osteoarthritis: current status and perspectives. *Ann Rheum Dis*. 2013 Nov;72(11):1756-63. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203726. Epub 2013 Jul 29. Erratum in: *Ann Rheum Dis*. 2017 May 25.
30. Bauer DC, Hunter DJ, Abramson SB, Attur M, Corr M, Felson D, Heinegård D, et al. Osteoarthritis Biomarkers Network. Classification of osteoarthritis biomarkers: a proposed approach. *Osteoarthritis Cartilage*. 2006 Aug;14(8):723-7. doi: 10.1016/j.joca.2006.04.001.
31. Kraus VB, Burnett B, Coindreau J, Cottrell S, Eyre D, Gendreau M, Gardiner J, et al. OARSI FDA Osteoarthritis Biomarkers Working Group. Application of biomarkers in the development of drugs intended for the treatment of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2011 May;19(5):515-42. doi: 10.1016/j.joca.2010.08.019.
32. Jacobs CA, Vranceanu AM, Thompson KL, Lattermann C. Rapid Progression of Knee Pain and Osteoarthritis Biomarkers Greatest for Patients with Combined Obesity and Depression: Data from the Osteoarthritis Initiative. *Cartilage*. 2020 Jan;11(1):38-46. doi: 10.1177/1947603518777577.
33. Leung YY, Huebner JL, Haaland B, Wong SBS, Kraus VB. Synovial fluid pro-inflammatory profile differs according to the characteristics of knee pain. *Osteoarthritis Cartilage*. 2017 Sep;25(9):1420-1427. doi: 10.1016/j.joca.2017.04.001.
34. Leung YY, Haaland B, Huebner JL, Wong SBS, Tjai M, Wang C, Chowbay B, et al. Colchicine lack of effectiveness in symptom and inflammation modification in knee osteoarthritis (COLKOA): a randomized controlled trial. *Osteoarthritis Cartilage*. 2018 May;26(5):631-640. doi: 10.1016/j.joca.2018.01.026.
35. Herrero-Beaumont G, Guerrero R, Sánchez-Pernaute O, Acebes C, Palacios I, Mas S, Rodríguez I, et al. Cartilage and bone biological markers in the synovial fluid of osteoarthritic patients after hyaluronan injections in the knee. *Clin Chim Acta*. 2001 Jun;308(1-2):107-15. doi: 10.1016/S0009-8981(01)00471-5.
36. Oliviero F, Scanu A, Galozzi P, Ramonda R. Synovial Fluid Analysis to Identify Osteoarthritis. *J Vis Exp*. 2022 Oct 20;(188). doi: 10.3791/64351.
37. Kohlhof H, Gravius S, Kohl S, Ahmad SS, Randau T, Schmolders J, et al. Single Molecule Microscopy Reveals an Increased Hyaluronan Diffusion Rate in Synovial Fluid from Knees Affected by Osteoarthritis. *Sci Rep*. 2016 Feb 12; 6:21616. doi: 10.1038/srep21616.
38. Charni-Ben Tabassi N, Desmarais S, Bay-Jensen AC, Delaissé JM, Percival MD, Garnerio P. The type II collagen fragments Helix-II and CTX-II reveal different enzymatic pathways of human cartilage collagen degradation. *Osteoarthritis Cartilage*. 2008 Oct;16(10):1183-91. doi: 10.1016/j.joca.2008.02.008.
39. Wei X, Yin K, Li P, Wang H, Ding J, Duan W, Wei L. Type II collagen fragment HELIX-II is a marker for early cartilage lesions but does not predict the progression of cartilage destruction in human knee joint synovial fluid. *Rheumatol Int*. 2013 Jul;33(7):1895-9. doi: 10.1007/s00296-011-2309-9.
40. Zhang XA, Kong H. Mechanism of HIFs in osteoarthritis. *Front Immunol*. 2023 Mar 20; 14:1168799. doi: 10.3389/fimmu.2023.1168799.
41. Lineham B, Altaie A, Harwood P, McGonagle D, Pandit H, Jones E. A systematic review on the potential value of synovial fluid biomarkers to predict clinical outcomes in cartilage repair treatments. *Osteoarthritis Cartilage*. 2022 Aug;30(8):1035-1049. doi: 10.1016/j.joca.2022.05.007.
42. Uesaka S, Nakayama Y, Yoshihara K, Ito H. Significance of chondroitin sulfate isomers in the synovial fluid of osteoarthritis patients. *J Orthop Sci*. 2002;7(2):232-7. doi: 10.1007/s007760200038.
43. Ge X, Ritter SY, Tsang K, Shi R, Takei K, Aliprantis AO. Sex-Specific Protection of Osteoarthritis by Deleting Cartilage Acid Protein 1. *PLoS One*. 2016 Jul 14; 11(7):e0159157. doi: 10.1371/journal.pone.0159157.
44. Styrkarsdóttir U, Lund SH, Thorleifsson G, Saevarsdóttir S, Gudbjartsson DF, Thorsteinsdóttir U, Stefansson K. Cartilage Acidic Protein 1 in Plasma Associates with Prevalent Osteoarthritis and Predicts Future Risk as Well as Progression to Joint Replacements: Results From the UK Biobank Resource. *Arthritis Rheumatol*. 2023 Apr;75(4):544-552. doi: 10.1002/art.42376.
45. Swingler TE, Niu L, Smith P, Paddy P, Le L, Barter MJ, Young DA, et al. The function of microRNAs in cartilage and osteoarthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2019 Sep-Oct;37 Suppl 120(5):40-47.
46. Endisha H, Datta P, Sharma A, Nakamura S, Rossomacha E, Younan C, Ali SA, et al. MicroRNA-34a-5p Promotes Joint Destruction During Osteoarthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2021 Mar;73(3):426-439. doi: 10.1002/art.41552.
47. Zhang Y, Li S, Jin P, Shang T, Sun R, Lu L, Guo K, et al. Dual functions of microRNA-17 in maintaining cartilage homeostasis and protection against osteoarthritis. *Nat Commun*. 2022 May 4;13(1):2447. doi: 10.1038/s41467-022-30119-8.

Perfil citopatológico da tireoidite de Hashimoto versus o carcinoma papilífero da tireoide

Cytopathological profile of Hashimoto's thyroiditis versus papillary thyroid carcinoma

Kristyelle Maria Souza Rocha da Silva¹, Danilo Pontes de Oliveira Barros²

¹ Bacharel em Biomedicina – Centro Universitário Maurício de Nassau. Recife, PE, Brasil.

² Especialista em citologia clínica, responsável técnico do departamento de citologia do Laboratório Hemolab Diagnósticos. Olinda, PE, Brasil.

Resumo

Objetivo: O objetivo desse estudo é descrever o perfil citopatológico da tireoidite de Hashimoto versus o carcinoma papilífero da tireoide. **Métodos:** A glândula tireoide é formada por dois lobos ovais e está localizada na parte anterior do pescoço. Uma patologia autoimune denominada tireoidite de Hashimoto, a mais frequente a atingir a glândula, consiste em um processo inflamatório crônico, causado por infiltração difusa de linfócitos, fibrose e atrofia parenquimatosa. Estudos mostram associações desta patologia com o carcinoma papilífero da tireoide, a doença celíaca e a presença de IgG4 positivas. Foi realizado um estudo descritivo, fundamentado em revisão de literatura utilizando a SciELO, LILACS, PubMed e os livros *Comprehensive Cytopathology*, da Editora Saunders, e *Sistema Bethesda para Relatos de Citopatologia da Tireoide*, da Editora Livromed Paulista. **Resultados:** Observou-se no estudo associações da tireoidite de Hashimoto e outras patologias, em especial a correlação com o carcinoma papilífero da tireoide. Além de relatar a prevalência do câncer de tireoide em mulheres, comparando com os dados oferecidos pelo INCA, entre homens e mulheres no ano de 2020. Diante disso, o estudo visa ajudar os profissionais a chegarem em um diagnóstico mais preciso para que não haja erros no tratamento da doença.

Palavras-chave: Carcinoma; Diagnóstico; Doença Crônica; Glândula Tireoide

Abstract

Objective: The aim of this study is to describe the cytopathological profile of Hashimoto's thyroiditis versus papillary thyroid carcinoma. **Methods:** The thyroid gland is formed by two oval lobes and is located in the anterior part of the neck. An autoimmune pathology called Hashimoto's thyroiditis is the most frequent to reach the gland, it consists of a chronic inflammatory process, caused by diffuse lymphocyte infiltration, fibrosis and parenchymal atrophy. Studies show associations of this pathology with Papillary Thyroid Carcinoma, Celiac Disease and the presence of positive IgG4. A descriptive study was carried out, based on a literature review using SciELO, LILACS, PubMed and the books *Comprehensive Cytopathology*, by Saunders publisher, and *Bethesda System for Thyroid Cytopathology Reports*, by Livromed Paulista publisher. **Results:** Associations of Hashimoto's thyroiditis and other pathologies were observed in the study, especially the correlation with papillary thyroid carcinoma. In addition to reporting the prevalence of thyroid cancer in women, comparing with the data offered by INCA, among men and women in the year 2020. Therefore, the study aims to help professionals to arrive at a more accurate diagnosis so that there are no errors in the treatment of the disease.

Keywords: Carcinoma; Diagnosis; Chronic Disease; Thyroid Gland

Correspondência

Kristyelle Maria Souza Rocha da Silva

E-mail: kristyellerochabiomed@gmail.com

Recebido em 26/10/2020 | Aprovado em 10/03/2022 | DOI: 10.21877/2448-3877.202202080

INTRODUÇÃO

Hakuro Hashimoto, cirurgião e patologista japonês, em 1912, descreveu pela primeira vez uma doença que estava afetando 5% da população em geral, a tireoidite de Hashimoto (TH), doença que possui anormalidade na reação do sistema imunológico, fazendo com que o corpo ataque uma parte normal do próprio organismo. Trata-se de um processo inflamatório crônico, causado por infiltração difusa de linfócitos, fibrose e atrofia parenquimatosa. Por ser uma doença autoimune, o organismo produz anticorpos contra as células da tireoide levando à destruição da glândula ou redução de sua atividade, o que ocasionará uma carência na produção dos hormônios tireoidianos T3 e T4, causando hipotireoidismo.⁽¹⁾ Caracterizada como a doença autoimune com mais frequência a atingir a tireoide, é considerada a matriz das doenças autoimunes órgãos-específicas. Pode se apresentar de diferentes formas, como a presença de anticorpos antitireoidianos, bócio, vários graus de disfunção glandular, infiltrado tissular linfocítico difuso ou atrofia glandular.⁽²⁾ Os nódulos tireoidianos são comuns e na maioria das vezes benignos, mas não descarta uma possível malignidade. O método atualmente utilizado para a detecção dos nódulos malignos é a punção aspirativa por agulha fina (PAAF), que por ser rápido, seguro, econômico e preciso é bastante aceito na avaliação dos nódulos da tireoide.⁽³⁾

Aproximadamente 20% dos aspirados tireoidianos podem gerar resultados indeterminados ou suspeitos. Os achados indeterminados são inevitáveis, pois resultam de limitações inerentes da citopatologia. Uma delas é a amostragem citopatológica, que não consegue capturar evidências da invasão capsular para o diagnóstico de malignidade em cortes histológicos. A detecção da malignidade é mais bem observada por um exame histológico do que por um citopatológico.^(3,4)

A tireoidite de Hashimoto vem sendo associada, por diversos estudos, ao carcinoma papilífero da tireoide (CPT); a incidência da doença em pacientes com este tipo de carcinoma tireoidiano é maior quando em comparação com a incidência que é observada em pacientes que possuem benignidade na tireoide.⁽¹⁾ Ademais, foram observados aumentos da via de expressão PI3K/AKT (enzima fosfatidilinositol-3-cinase/cascata de sinalização celular da proteína cinase específica de serina/treonina) em tireoide com TH e CPT quando em comparação com um tecido normal, sugerindo provável vínculo com a reação inflamatória à carcinogênese tireoidiana. As características imuno-histoquímicas são comuns às duas patologias.⁽⁵⁾

Além disso, a presença do CPT pode acometer os linfonodos, estudos apontam que de 15% a 30% dos pacientes possuem metástase linfonodal.⁽⁶⁾ Entretanto, outros estudos mostram um percentual de 47,5%, divergindo dos dados anteriores.⁽⁴⁻⁷⁾ Portanto, o estudo visou observar o perfil citopatológico da tireoidite de Hashimoto *versus* o carcinoma papilífero da tireoide e apresentar meios para a diferenciação dos subtipos e associações, chegando a um diagnóstico seguro e, posteriormente, ao tratamento adequado.

MATERIAIS E MÉTODOS

A pesquisa seguiu os princípios e as diretrizes de uma revisão integrativa de literatura. Para a realização das buscas e posterior seleção dos artigos científicos foram consultadas as bases de dados online Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Scientific Electronic Library Online (SciELO) e o US National Institute of Health (PubMed), utilizando os seguintes descritores conforme o vocabulário estruturado da base dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): “tireoide”, “doença de Hashimoto”, “carcinoma papilar”, e seus correspondentes em inglês. Para aumentar a busca das publicações científicas foram cruzados os descritores com o termo “AND”.

Foram considerados os artigos científicos de pesquisa disponíveis e originais, relacionados à temática em estudo, publicados no período de 2014 a 2020, disponíveis em língua portuguesa ou inglesa. Os critérios de exclusão consistiram em trabalhos científicos repetidos nas bases de dados, artigos de opinião, artigos de reflexão, editoriais, pesquisas que não abordem de forma direta o tema em apreço, literatura publicada fora do período previamente definido ou que estavam disponíveis em outra língua que não a escolhida para o estudo.

ASPECTOS CITOMORFOLÓGICOS DA TIREOIDE

A glândula tireoidiana se assemelha a bócios difusos e nodulares. É difícil diferenciá-la citologicamente das glândulas paratireoides. É formada por dois lobos ovais simétricos, localizados nos dois lados inferiores da cartilagem e traqueia da tireoide. Estes lobos são conectados por um istmo inferior e cada lóbulo lateral apresenta vários lóbulos contendo de 20 a 40 folicúlos organizados em uma rede fina que os conecta. Os folicúlos, histologicamente, aparecem como estruturas em forma de anel, revestidos por células cubóides com núcleo arredondado e ocupado por colóides. O colóide tem aspecto

de material proteico, com uma fina película de cor variável, além de conter uma solução concentrada de tireoglobulina.⁽³⁾

O hormônio estimulador da tireoide (TSH) sérico, em circulação, irá se ligar a receptores específicos de superfície da célula folicular da tireoide, onde estimulará a produção e secreção de hormônios da tireoide, são eles, a tri-iodotironina (T3) e a tiroxina (T4). Estes hormônios ajudam o corpo na regulação dos processos metabólicos, crescimento e desenvolvimento normais. Quando os hormônios T3 e T4 estão em baixos níveis se inicia a liberação do hormônio liberador de tireotrofina (TRH) do hipotálamo, como também do hormônio estimulador da tireoide (TSH) da hipófise; em altos níveis de T3 e T4, o que ocorre é a inibição do TRH e do TSH. Uma glândula de tireoide saudável produz, por dia, cerca de 15µg a 30µg de T3 e 70µg a 90µg de T4. Levando em consideração que o corpo produz menos T3, 80% da T4 é convertida em T3, para que possa atender as necessidades requeridas do corpo.⁽⁸⁾

As células de Hürthle também estão presentes na tireoide normal, porém não são comuns. Quando se apresentarem em uma população de 15% a 30%, pode-se suspeitar de malignidade, devendo ser feitos exames histológicos para visualização de diferenciação dessas células. Essa diferenciação só poderá ser vista mediante biópsia do tecido após a tireoidectomia, em que um patologista especializado na glândula irá observar se há ou não diferenciação dessas células, podendo excluir a suspeita de malignidade.⁽⁹⁾

Na citopatologia da glândula tireoidiana é, de modo frequente, encontrado o nódulo folicular benigno (NFB), que envolve uma quantidade de lesões benignas contendo características semelhantes em sua citologia, dentre elas as hiperplasias nodulares em bócio nodular (BN) e os nódulos coloides, assim classificados histologicamente. Muitas das distinções histológicas citadas não são aparentes em amostras de aspiração, contudo não é de grande importância devido a benignidade de todos os nódulos apresentados, sendo solucionados de forma semelhante. O NFB é representado por uma característica bastante significativa, que é a predominância de camadas de células foliculares benignas semelhantes a favos de mel, que em alguns casos se encontram misturadas a células oncocíticas (Hürthle), e a quantidade variável de colóide.⁽¹⁰⁾

Células escamosas são achados raros em PAAF (punção aspirativa por agulha fina) da tireoide e podem apresentar vários distúrbios tireoidianos. Porém a presença de células escamosas anucleadas e brandas, com mais/menos linfócitos no aspirado da tireoide, é altamente favorável a uma lesão

benigna. Se características atípicas são encontradas em um esfregaço com um padrão misto, a metaplasia escamosa reativa que surge no contexto de alterações císticas ou a tireoidite de Hashimoto, são as mais prováveis explicações. Células escamosas citologicamente malignas são um encontro raro.⁽¹¹⁾

ASPECTOS CITOLÓGICOS DA TIREOIDITE DE HASHIMOTO

A tireoidite linfocítica crônica, mais conhecida como tireoidite de Hashimoto (TH), é a mais comum das condições que afetam a glândula, e tem sua prevalência em mulheres de meia-idade. Os pacientes constantemente desenvolvem o aumento difuso de tireoide, porém a utilização do PAAF se dá quando há o desenvolvimento de nódulos ou o aumento de volume da tireoide. Histologicamente, a tireoidite de Hashimoto apresenta infiltração difusa da glândula tireoide por infiltrados linfoplasmocitários, metaplasia oncocítica e fibrose, foliculos linfoides e atrofia variável. Encontram-se circundantes a antitireoglobulina e os anticorpos antitireoperoxidase.⁽¹⁰⁾

A TH vem sendo associada por diversos estudos ao carcinoma papilífero da tireoide (CPT). A incidência da doença em pacientes com este tipo de carcinoma tireoidiano é maior quando em comparação a pacientes que possuem benignidade na tireoide, sugerindo, assim, uma predisposição de pacientes com a TH desenvolverem o carcinoma papilífero da tireoide.⁽¹²⁾ A presença de anticorpos antitireoglobulina demonstrou um fator independente para o desenvolvimento do CPT. Um dos mecanismos responsáveis pela associação da TH com o CPT é o gene *RET/CPT*, que codifica um receptor da tirosina quinase.⁽¹⁾

Em 2014 surgiu um novo subtipo para a tireoidite de Hashimoto, então associada à IgG4, caracterizando-se por inflamação da tireoide com numerosos plasmócitos IgG4-positivos e fibrose extensa.⁽¹³⁻¹⁴⁾ O exame de palpação cervical identificou a glândula tireoidiana aumentada, dura e indolor; não havia adenopatias palpáveis e nenhuma outra alteração foi encontrada no exame físico (Figura 1).⁽¹⁴⁾

Foram encontrados, em níveis elevados, a sedimentação de eritrócitos, a proteína C reativa (PC-R) e o hormônio estimulante da tireoide (TSH); a ultrassonografia cervical diagnosticou o aumento da glândula e sua heterogeneidade, a tomografia computadorizada, em dimensões aumentadas, apresentava componente subesternal, dando um efeito de massa na traqueia com desvio traqueal para a direita e calibre levemente reduzido (Figura 2 A e B).⁽¹⁴⁾



Figura 1

Glândula da tireoide aumentada vista por meio de exame físico.

Fonte: Vara LH, Gonçalves D, Silva TN, Nascimento I, Ribeiro A, Mafra M et al.

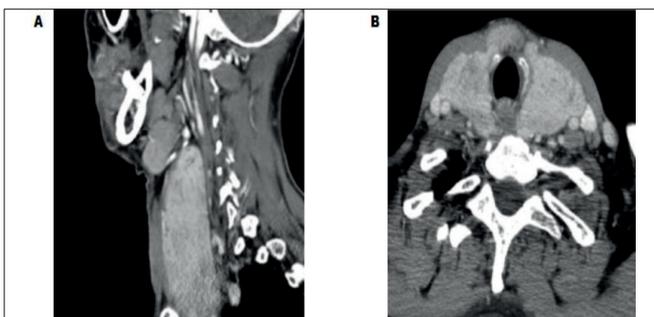


Figura 2

Imagem de tomografia computadorizada da tireoide.

Fonte: Vara LH, Gonçalves D, Silva TN, Nascimento I, Ribeiro A, Mafra M et al.

Além disso, recentemente foram demonstradas fortes associações da doença celíaca a outras doenças autoimunes, entre elas a tireoidite de Hashimoto. Acredita-se que de 2% a 5% dos pacientes com doenças autoimunes da tireoide tenham ou desenvolvam a doença celíaca, visto as características geneticamente comuns.⁽¹⁵⁾

ASPECTOS CITOLÓGICOS DO CARCINOMA PAPILÍFERO DA TIREOIDE

Considerada a neoplasia mais comum da tireoide, apresentando aproximadamente 85% de todos os casos, o carcinoma papilífero da tireoide é um tumor epitelial maligno derivado do epitélio folicular da tireoide, se apresenta em forma de nódulos, muitas vezes descobertos ao acaso em exames de rotina, todavia alguns poucos pacientes apresentam doença metastática nos linfonodos cervicais. Além disso, o CPT possui prevalência para o sexo feminino. Entre 2020 e 2022, foram estimados 13.780 novos casos de carcinoma diferenciado da tireoide, divididos em 1.830 para homens e 11.950 para mulheres, sendo de 50% a 80% diagnósticos de CPT. Além disso, as regiões Sudeste e Nordeste prosseguem sendo as regiões com maior número de casos de carcinomas diferenciados da tireoide (Gráfico 1).^(16,17)

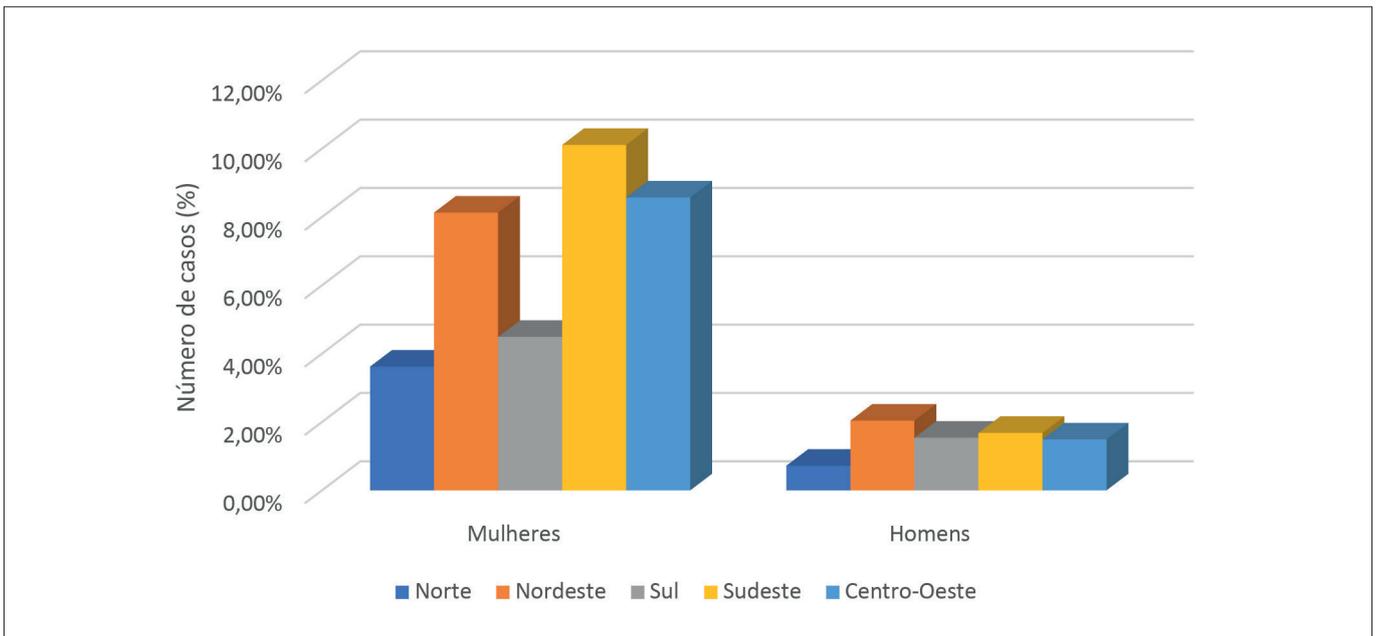


Gráfico 1

Prevalência, por região, de câncer na glândula tireoide entre homens e mulheres no ano de 2020.

Fonte: Adaptado de <https://www.inca.gov.br/estimativa>

A incidência de câncer na tireoide aumentou nos últimos anos, a maioria do tipo papilífero ou folicular (15% a 20% dos casos),⁽¹⁷⁾ sendo classificados como carcinomas diferenciados da tireoide. Após muitos estudos exploratórios sobre o mecanismo de patogênese molecular do câncer de tireoide chegou-se a relatos de que fatores genéticos, idade, sexo, exposição à radiação, região geográfica e tipo histológico aumentavam a suscetibilidade do desenvolvimento do câncer de tireoide. Um exemplo foi a mutação T1799A do gene *BRAF* que era encontrada em 45% dos casos de carcinoma papilífero da tireoide (CPT), além de mutações raras do gene *BRAE*, também detectadas em alguns pacientes com câncer na tireoide.⁽¹⁶⁻¹⁸⁾

A mutação mais comum encontrada em aproximadamente 60% dos pacientes com CPT é a *BRAF* V600E, em que a valina é substituída pelo ácido glutâmico, troca de aminoácidos que faz com que a sinalização da via MAPK seja direcionada. Além disso, recentes estudos mostraram que a maioria dos CPT é acionada por dois mecanismos distintos da via MAPK, do tipo *BRAF* e *RAS*. Pesquisas posteriores correlacionaram o genótipo com a morfologia histológica e mostraram forte correlação da mutação *BRAF* V600E com variantes de CPT de células altas e clássicas, o passo que as mutações *RAS* se correlacionaram com a variante folicular. Por fim, a mutação *BRAF* V600E está associada à extensão extratireoidiana, metástase linfonodal, metástase distinta, recorrência e mortalidade.^(19,20)

Uma pesquisa sugere que o histórico familiar de pacientes com CPT é um risco independente e pode sugerir uma terapia mais agressiva. Este tipo de terapia já está sendo utilizado em pacientes que possuem persistência da patologia após a cirurgia ou em alto risco de recidiva, independente do histórico familiar. O mau prognóstico do CPT se dá quando há três ou mais familiares afetados; porém, outros estudos demonstram um comportamento agressivo do tumor com apenas dois parentes afetados.⁽²¹⁾

O tratamento consiste de tireoidectomia, que poderá ser total ou parcial, dependendo dos fatores que serão discutidos entre o médico e o paciente. A recomendação no Brasil é de que seja feita a tireoidectomia total, que possibilita melhor sobrevida para o paciente. Outro tipo de tratamento é a iodoterapia complementar, mas é indicada apenas para pacientes de risco intermediário e alto risco.⁽⁴⁻¹⁷⁾

Em 2016 foi avaliada, pela primeira vez, a eficácia de um tratamento paliativo, a eletroquimioterapia, que utiliza a bleomicina, que exerce a função de agir contra o crescimento celular e induzir a apoptose. O método de eletroquimioterapia

induz a eletroporação da membrana celular, facilitando a entrada da bleomicina plasmática na célula. O prognóstico dos pacientes com CPT, em geral, são ótimos e a taxa de sobrevida de um ano chega a 93%, apesar da patologia poder retornar anos após o diagnóstico e tratamento inicial. Não haverá bom prognóstico no caso de pacientes idosos com estadiamento em fase avançada.^(22,23)

DIFICULDADES DIAGNÓSTICAS ENTRE TIREOIDITE DE HASHIMOTO E O CARCINOMA PAPILÍFERO DA TIREOIDE

O uso da PAAF com orientação ultrassonográfica na avaliação de nódulos tireoidianos é considerado o melhor método diagnóstico para a diferenciação de lesões benignas e malignas. Citologistas e endocrinologistas devem utilizar um sistema de notificação padronizado para as PAAF da tireoide, comunicando com mais precisão e clareza os achados. Os sistemas mais utilizados são o Bethesda e a classificação da British Thyroid Association, e as avaliações de tireoide são divididas por categorias, estas categorias são classificadas de acordo com o grau de risco do câncer, que vai desde “provavelmente ausente” até “altamente provável”.^(24,25)

Na TH, as células foliculares são danificadas pelo sistema imunológico por mecanismos humoral e celulares, com uma forte associação de genes. O envolvimento do mecanismo humoral pode ser observado através de exame de títulos de anticorpos antitireoidianos peroxidase (TPOAb). Os títulos de TPOAb podem ser considerados biomarcadores para os processos destrutivos dos tecidos associados ao hipotireoidismo, observado na tireoidite de Hashimoto e na tireoide atrófica. Como consequência da destruição celular, o folículo funcional diminui, assim como a quantidade de coloide. Vale ressaltar que os níveis séricos de TSH aumentam gradualmente, ficando acima do limite superior de referência, e quando isso acontece o TSH estimula continuamente o tecido ou as células atingidas pela TH, indicando o que pode ser o principal fator responsável pelo desenvolvimento de nódulos tireoidianos e câncer.⁽⁸⁾

O diagnóstico do CPT se dá através da história clínica e do exame físico; geralmente a ultrassonografia do pescoço e o exame sorológico para dosagem de hormônios tireoidianos não têm resultados alterados em nenhum tipo de câncer da tireoide. Paciente com tumores pequenos normalmente são assintomáticos, o que dificulta o diagnóstico precoce da patologia. Após a ultrassonografia, dependendo das características, é feita a PAAF que é avaliada de acordo com

a classificação de Bethesda, quando então é indicado ou não o tratamento.⁽¹⁷⁾

A maioria dos diagnósticos de CPT são classificados por critérios histológicos, entretanto existem lesões benignas na tireoide que manifestam características semelhantes às do CPT. Marcadores imuno-histoquímicos foram utilizados individualmente ou em combinação para ajudar na diferenciação do CPT dos mimetizadores neoplásicos e não neoplásicos, como a galectina-3, HBME-1 e a citoqueratina 19 (CK-19). No entanto, várias dificuldades foram apresentadas com o uso desses marcadores, dentre elas a baixa especificidade, devido à coloração de casos benignos e da variabilidade do grau de sensibilidade. A TROP-2, uma glicoproteína transmembranar, e a CK-19 foram avaliadas para o diagnóstico da diferenciação do CPT de outros mimetizadores, sendo utilizadas isoladas ou combinadas.⁽²⁶⁾

As glicoproteínas de tireoide modulam a biossíntese de hormônios na glândula. Em um tecido ou célula cancerígena, os padrões de glicosilação se alteram devido à alta expressão de glicotransferases, influenciando o fenótipo do tumor. A maioria dos biomarcadores aprovados são glicoproteínas, incluindo a tireoglobulina em câncer de tireoide. Verificou-se que as alterações mais frequentes associadas ao câncer nos padrões de glicosilação são sialilação, fucosilação, grau de ramificação do glicano e truncamento do O-glicano. Além disso, o diagnóstico tardio ou a falta de tratamento no estágio inicial do CPT podem levar o paciente a óbito.⁽²⁷⁾

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Mediante o estudo, podemos concluir o quão importante é o conhecimento dos profissionais sobre a doença apresentada, levando em consideração seus subtipos e associações, para que junto a ferramentas de diagnóstico laboratorial possam diferenciá-los de acordo com suas classificações. Assim, o paciente poderá ser encaminhado ao tratamento, observando-se com cautela cada caso, evitando que sejam tomadas decisões errôneas, pois um diagnóstico incompatível com a doença poderá levar o paciente a ter complicações, retardando ainda mais o início do tratamento necessário para combater a patologia, agravando-a ainda mais.

São também necessárias observações do perfil do paciente em exames de rotina, assim como a pesquisa sobre o histórico familiar, o que pode ajudar o profissional em um diagnóstico precoce. A descoberta de um carcinoma em sua fase inicial é indício de bom prognóstico, pois começar o tratamento desde o início da patologia leva o paciente e

também o profissional a ter bons resultados posteriormente. Por fim, os profissionais sempre devem estar em busca de novas atualizações, pois os números mudam com o passar dos anos e novos métodos podem ser descobertos, para que assim o tratamento das patologias seja melhorado cada vez mais.

REFERÊNCIAS

1. Uhliarova B, Hajtman A. Hashimoto's thyroiditis – an independent risk factor for papillary carcinoma. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2018;84(6):729-735.
2. Costa CCB, Medeiros M, Watanabe K, Martin P, Skare TL. Tireoidite de Hashimoto pode estar associada a um subgrupo de pacientes de esclerose sistêmica com hipertensão pulmonar. *Rev Bras Reumatol*. 2014;54(5):366-370.
3. Olson MT, Ali SZ. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. In: *Comprehensive Cytopathology*. Saunders. 2014.
4. Rocha RM, Santos MCLFS, Musso C, Santos MHS, de-Almeida ML, Soares MGPS. Well-differentiated thyroid carcinoma: epidemiological profile, surgical results and oncological response. *Rev Col Bras Cir* 2018 [2019 Mai 18];45(5): e1934. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30365694/>
5. Alcântara-Jones DM, et al. Is there any association between Hashimoto's thyroiditis and thyroid cancer? A retrospective data analysis. *Radiol Bras*. 2015;48(3):148-153.
6. Howitt BE, Chang S, Eszlinger M, Paschke R, Drage MG, Krane JF, et al. Fine-needle aspiration diagnoses of noninvasive follicular variant of papillary thyroid carcinoma. *Am J Clin Pathol*. 2015;144(6):850-7.
7. Girardi FM, Barra MB, Zettler CG. Papillary thyroid carcinoma: does the association with Hashimoto's thyroiditis affect the clinicopathological characteristics of the disease? *Braz J Otorhinolaryngol*. 2015;81(3):283-287.
8. Pandiyan B, Merrill SJ. A model of the cost of delaying treatment of Hashimoto thyroiditis: thyroid cancer initiation and growth. *Math Biosci Eng*. 2019;16(6):8069-8091.
9. Pathak KA, Klonisch T, Nason RW, Leslie WD. FDG-PET characteristics of Hürthle cell and follicular adenomas. *Ann Nucl Med*. 2016;30(7):506-9.
10. Elsheikh TM, Chocand-Priollet B, Hong SW, Sidawy MK. Benigno In: *Sistema Bethesda para Relatos de Citopatologia da Tireoide*. Livromed Paulista. 2019.
11. Gage H, Hubbard E, Nodit L. Multiple squamous cells in thyroid fine needle aspiration: Friends or foes? *Diagn Cytopathol*. 2016;44(8):676-81.
12. Lubin D, Baraban E, Lisby A, Jalali-Farahani S, Zhang P, Livolsi V. Papillary Thyroid Carcinoma Emerging from Hashimoto Thyroiditis Demonstrates Increased PD-L1 Expression, Which Persists with Metastasis. *Endocr Pathol*. 2018;29(4):317-323.
13. Jokisch F, Kleinlein I, Haller B, Seehaus T, Fuerst H, Kremer M. A small subgroup of Hashimoto's thyroiditis is associated with IgG4-related disease. *Virchows Arch*. 2016;468(3):321-7.
14. Vara LH, Gonçalves D, Silva TN, Nascimento I, Ribeiro A, Mafrá M et al. IgG4-related Hashimoto's thyroiditis – A new variant of a well-known disease. *Arq Bras Endocrinol Metab [Internet]*. 2014 Nov [cited 2019 Nov 14];58(8):862-868. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302014000800862&lng=en. <http://dx.doi.org/10.1590/0004-2730000003283>.
15. Ventura A, Ronsoni MF, Shiozawa MBC, Dantas-Corrêa EB, Canalli MHBS, Schiavon LL et al. Prevalence and clinical features of celiac disease in patients with autoimmune thyroiditis: cross-sectional study. *Sao Paulo Med J. [Internet]*. 2014 Dec [cited 2019 Nov 14];132(6):364-371. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-31802014000600364&lng=en. Epub Sep 02, 2014. <http://dx.doi.org/10.1590/1516-3180.2014.1326725>.

16. Puzstaszeri MP, Auger M, Stelow EB, Yang GCH, Sanchez MA, LiVolsi VA. Carcinoma Papilífero da Tireoide, Variantes e Tumores Relacionados In: Sistema Bethesda para Relatos de Citopatologia da Tireoide. Livromed Paulista, 2019.
17. INCA – Instituto Nacional do Câncer. Disponível em: acesso em 8 Mai 2020.
18. Zhou C, Yang C, Chong D. E-cadherin expression. Is associated with susceptibility and clinicopathological characteristics of thyroid cancer: A PRISMA-compliant meta-analysis. *Medicine*. 2019; 98(30):E16187.
19. Lee YS, Kim Y, Jeon S, Bae JS, Jung SL, Jung CK. Cytologic, clinicopathologic, and molecular features of papillary thyroid carcinoma with prominent hobnail features: 10 case reports and systematic literature review. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015;8(7):7988-97.
20. Parker KG, White MG, Cipriani NA. Comparison of Molecular Methods and BRAF Immunohistochemistry (VE1 Clone) for the Detection of BRAF V600E Mutation in Papillary Thyroid Carcinoma: A Meta-Analysis. *Head and Neck Pathol*. 2020 May 1. doi: 10.1007/s12105-020-01166-8.
21. Rosario PW, Calsolari MR. Should a family history of papillary thyroid carcinoma indicate more aggressive therapy in patients with this tumor? *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2014;58(8):812-816.
22. Grau JJ, Caballero M, Langdon C, Bernal-Sprekelsen M, Blanch JL. Electrochemotherapy as palliative treatment in patients with thyroid papillary carcinoma. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2016;82(3):285-288.
23. Germano CMR et al. Possíveis novos determinantes da qualidade de vida de pacientes com câncer de tireoide tratado: um estudo qualitativo. *Ciênc Saúde Coletiva*. 2016;21(8):2451-2462.
24. Giusti M, Massa B, Balestra M, Calamaro P, Gay S, Schiaffino S, et al. Retrospective cytological evaluation of indeterminate thyroid nodules according to the British Thyroid Association 2014 classification and comparison of clinical evaluation and outcomes. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2017;18(7):555-56.
25. Faquin WC, et al. Impact of reclassifying noninvasive follicular variant of papillary thyroid carcinoma on the risk of malignancy in The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Cancer Cytopathol*. 2016;124(3):181-7.
26. Abdou AG, Shabaan M, Abdalha R, Nabil N. Diagnostic Value of TROP-2 and CK19 Expression in Papillary Thyroid Carcinoma in Both Surgical and Cytological Specimens. *Clin Pathol*. 2019;22(12):2632010X19863047
27. Koçak ÖF, Kayili HM, Albayrak M, Yaman ME, Kadioglu Y, Salih B. N-glycan profiling of papillary thyroid carcinoma tissues by MALDI-TOF-MS. *Anal Biochem*. 2019;1;584:113389.

A importância da realização de cultura de escarro para o diagnóstico de tuberculose pulmonar em pacientes paucibacilares

The importance of performing sputum culture for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in paucibacillary patients

Fabiano de Jesus Santos¹, Joyce Eliza de Oliveira Souza Tenorio¹, Luciana Galdino Portugal¹

¹ Fundação Oswaldo Cruz, Laboratório de Diagnóstico, Ensino e Pesquisa, Centro de Saúde Escola Germano Sinval Faria – Escola Nacional de Saúde Pública. Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Resumo

Introdução: A tuberculose é uma das doenças infectocontagiosas mais antigas da história. Sua transmissão ocorre por vias respiratórias, principalmente pela bactéria *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb), também conhecida como bacilo de Koch. O diagnóstico é realizado pelas técnicas de baciloscopia e cultura de escarro. Esta última possibilita a detecção da doença em pacientes com baixa carga bacilar. **Objetivo:** Destacar a importância da cultura de escarro para o diagnóstico de tuberculose pulmonar em pacientes paucibacilares atendidos em uma Unidade de Atenção Básica de Saúde. **Métodos:** 1.059 amostras de escarros de pacientes com suspeita clínica de tuberculose foram analisadas por baciloscopia e cultura, no Laboratório de Diagnóstico, Ensino e Pesquisa do Centro de Saúde Escola Germano Sinval Faria, uma Unidade de Atenção Básica de Saúde da ENSP/FIOCRUZ, durante o período de julho de 2019 a dezembro de 2020. **Resultados:** Verificou-se que a cultura foi positiva para *Mycobacterium tuberculosis* em 19% das amostras investigadas. Observou-se também que em 4,40% das amostras analisadas houve contaminação na cultura. E que 76,60% das amostras apresentaram resultado de cultura negativo. Evidenciou-se ainda, que 32,70% das amostras que apresentaram crescimento bacteriano não tiveram baciloscopias positivas em exame direto do escarro. **Conclusão:** Diante deste cenário, verificou-se que dentre os pacientes que apresentaram baciloscopia negativa, o diagnóstico correto de tuberculose foi obtido pela realização da cultura com o isolamento do microrganismo, o que confirma a importância desempenhada por este exame e que sua realização é imprescindível em todas as amostras de escarro na rotina laboratorial.

Palavras-chave: Diagnóstico. Tuberculose. Tuberculose Pulmonar.

Abstract

Introduction: Tuberculosis is one of the oldest infectious diseases in history. Its transmission occurs through the respiratory tract, mainly by the bacteria *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb), also known as Koch's bacillus. Diagnosis is made using sputum smear and culture techniques. That makes it possible to detect the disease in patients with low bacillary load. **Objective:** To highlight the importance of sputum culture for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in paucibacillary patients treated in a basic health care unit. **Methods:** 1059 sputum samples from patients with clinical suspicion of tuberculosis were analyzed by sputum smear microscopy and culture, at the Diagnostic, Teaching and Research Laboratory of the Centro de Saúde Escola Germano Sinval Faria, a basic health care unit at ENSP/FIOCRUZ, during the period from July 2019 to December 2020. **Results:** It was found that the culture was positive for *Mycobacterium tuberculosis* in 19% of the samples investigated. It was also observed that in 4.4% of the samples analyzed there was contamination in the culture. And 76.6% of the samples showed negative culture results. It was also evident that 32.7% of the samples that showed bacterial growth did not have positive smear microscopies in direct sputum examination. **Conclusion:** Given this scenario, it was found that among the patients who presented negative smear microscopy, the correct diagnosis of tuberculosis was obtained by performing culture with the isolation of the microorganism. Confirming the importance played by this exam and that its performance is essential in all sputum samples in the laboratory routine.

Keywords: Diagnosis. Tuberculosis. Tuberculosis, Pulmonary.

Correspondência

Fabiano de Jesus Santos

E-mail: fabiano.jesus@fiocruz.br

Recebido em 13/10/2023

Aprovado em 19/02/2024

DOI: 10.21877/2448-3877.202400152

INTRODUÇÃO

A tuberculose é uma das doenças mais antigas da história, cujo agente etiológico conhecido como *Mycobacterium tuberculosis* ou bacilo de Koch foi descrito em 1882 por Robert Koch. É um patógeno aeróbico estrito, e por possuir a habilidade de multiplicação no interior de células fagocitárias é considerado intracelular facultativo.⁽¹⁾

A transmissão do *Mycobacterium tuberculosis* ocorre diretamente entre pessoas. No momento em que o portador fala, espirra ou tosse, perdigotos que contenham o agente infeccioso podem ser aspirados por outro indivíduo, contaminando-o. A probabilidade de infecção e evolução para a doença depende de vários fatores, como condições socioeconômicas, debilidade física, inanição, fome, população carcerária, população em situação de rua, indígenas, uso de medicamentos como imunossupressores e corticoides, neoplasias, infecção pelo HIV, e algumas condições clínicas como *diabetes mellitus* e silicose.^(2,3)

Segundo a Organização Mundial de Saúde, um terço da população, em nível mundial, já está infectada pelo *Mycobacterium tuberculosis*.⁽⁴⁾ Em 2018, houve uma estimativa de 10,4 milhões de pessoas que desenvolveram tuberculose, 580 mil com tuberculose multirresistente ou tuberculose resistente somente à rifampicina, e 1,4 milhão de morte pela doença. No mesmo ano foram detectados 6,1 milhões de casos novos de tuberculose. Houve redução da subnotificação entre 2013 e 2015, porém ainda há 4,3 milhões de casos subnotificados, sobretudo pela Índia, Indonésia e Nigéria. Os 60% de casos novos notificados de tuberculose no mundo têm por origem a China, o Paquistão e a África do Sul.⁽⁴⁾ Nas Américas, a taxa de tuberculose corresponde a 3% da carga mundial desta doença, com 268 mil casos novos, distribuídos entre Brasil (33%), Peru (14%), México (9%) e Haiti (8%), que possuem a maior carga.⁽⁵⁾

O Brasil está entre os 30 países que apresentam as maiores taxas de tuberculose. Em 2015, o percentual de detecção de tuberculose no país foi de 87%, segundo a Organização Mundial de Saúde. No Rio de Janeiro, em 2018, foram registrados 66,3 casos/100 mil habitantes, o que faz com que este estado seja o segundo com o maior coeficiente de incidência de tuberculose, antecedido apenas pelo estado do Amazonas, que teve coeficiente de incidência de 72,9 casos/100 mil habitantes.^(6,7)

O controle da tuberculose se estabelece quando há diagnóstico laboratorial e tratamento correto prontamente, contribuindo assim para a interrupção da cadeia de transmissão

da doença.⁽⁸⁾ De acordo com a Organização Mundial de Saúde, o Estado deve disponibilizar uma rede de laboratório para obter resultados com agilidade e qualidade.⁽¹⁾ Devido a isto, o laboratório clínico é considerado estratégico por fornecer dados que influenciam diretamente o diagnóstico de tuberculose, seguimento de tratamento e nas ações epidemiológicas.

Dentre as técnicas laboratoriais, destaca-se a pesquisa de bacilo álcool ácido resistente – BAAR (baciloscopia), cultura de escarro e o teste rápido molecular, que são técnicas preconizadas pela Organização Mundial de Saúde e indicadas para investigação de micobactérias.

Embora o teste rápido molecular seja o mais indicado por otimizar e acelerar o diagnóstico de tuberculose pulmonar, este teste ainda é considerado um exame de custo elevado, não estando acessível a todos os pacientes. A baciloscopia, portanto, ainda é considerada a técnica de menor custo, simples e rápida, porém apresenta baixa sensibilidade, que varia de 60% a 80% quando comparada com a cultura, sendo necessária uma quantidade de bacilo maior que 5.000/mL de escarro para que o resultado seja positivo. Além disso, a partir desta técnica não é possível isolar a micobactéria, o que impossibilita a identificação de espécie e a obtenção do perfil de sensibilidade aos fármacos tuberculostáticos.⁽⁹⁾

A cultura é apontada como o “padrão ouro” para análise investigativa do *Mycobacterium tuberculosis*, tendo em vista que são necessárias apenas de 10 a 100 células bacterianas viáveis para obter um resultado positivo. Possui elevada especificidade e sensibilidade, dependendo da quantidade e qualidade da amostra submetida à cultura. Dentre os casos pulmonares que apresentem baciloscopias negativas, definidos como paucibacilares, a cultura pode aumentar em até 30% o diagnóstico bacteriológico da doença, tornando-se assim o meio mais eficaz de se detectar a tuberculose em pacientes que apresentem uma carga bacilar insuficiente para ser evidenciada na baciloscopia.

Neste sentido, o objetivo deste estudo foi destacar, através da avaliação do panorama de análises laboratoriais realizadas em uma Unidade Básica de Saúde, a importância da cultura para o diagnóstico de tuberculose pulmonar em pacientes paucibacilares.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram analisadas, retrospectivamente, durante o período de Julho de 2019 a Dezembro de 2020, um total de 1.059 culturas e baciloscopias realizadas em amostras de escarros de pacientes sintomáticos respiratórios, com suspeita clínica

de tuberculose, atendidos no Laboratório de Diagnóstico, Ensino e Pesquisa do Centro de Saúde Escola Germano Sinval Faria, uma Unidade Básica de Saúde da Escola Nacional de Saúde Pública/FIOCRUZ no Rio de Janeiro. Todas as culturas foram realizadas através do método de Ogawa-Kudoh e as baciloscopias pela técnica de Ziehl-Neelsen. Também se procedeu a um estudo descritivo transversal. Esta pesquisa só foi iniciada após o parecer favorável do Comitê de Ética em Pesquisa da Escola Nacional de Saúde Pública, sob o número CAAE: 66431522.5.0000.5240.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A cultura e a baciloscopia de escarro são metodologias de escolha para a investigação laboratorial de tuberculose pulmonar. Com a execução destes métodos em todas as amostras de sintomáticos respiratórios com suspeita de tuberculose, foi possível verificar uma prevalência de 19% de amostras com cultura positiva (Figura 1). Os indivíduos que apresentaram cultura negativa (76,60%) não tiveram registros de análises em

amostras posteriores e nem dados clínicos que evidenciassem a hipótese de resultado falso negativo e, portanto, considerados casos negativos para tuberculose. A partir deste levantamento foi possível observar também que houve contaminação em 4,40% das amostras analisadas, condição que inviabiliza a continuidade da análise laboratorial. Observou-se, ainda, que deste grupo de amostras contaminadas, não houve retorno de pacientes para coleta, sendo considerados como diagnóstico modificado ou clinicamente não relevantes.

A baciloscopia é utilizada para o diagnóstico de tuberculose não somente pela sua rapidez, mas pelo baixo custo e fácil execução. Estas características facilitam a realização deste exame pela maioria dos laboratórios; o diagnóstico laboratorial apresenta baixo custo, pois, uma vez que se obtenha um resultado positivo, é necessária a presença de um quantitativo de 5 a 10 mil bacilos por mL de amostra.⁽¹⁰⁾ A partir deste estudo pode-se observar a presença de resultados falsos negativos, ou seja, 32,70% das amostras que apresentaram crescimento bacteriano não tinham baciloscopia positiva em exame direto do escarro (Figura 2).

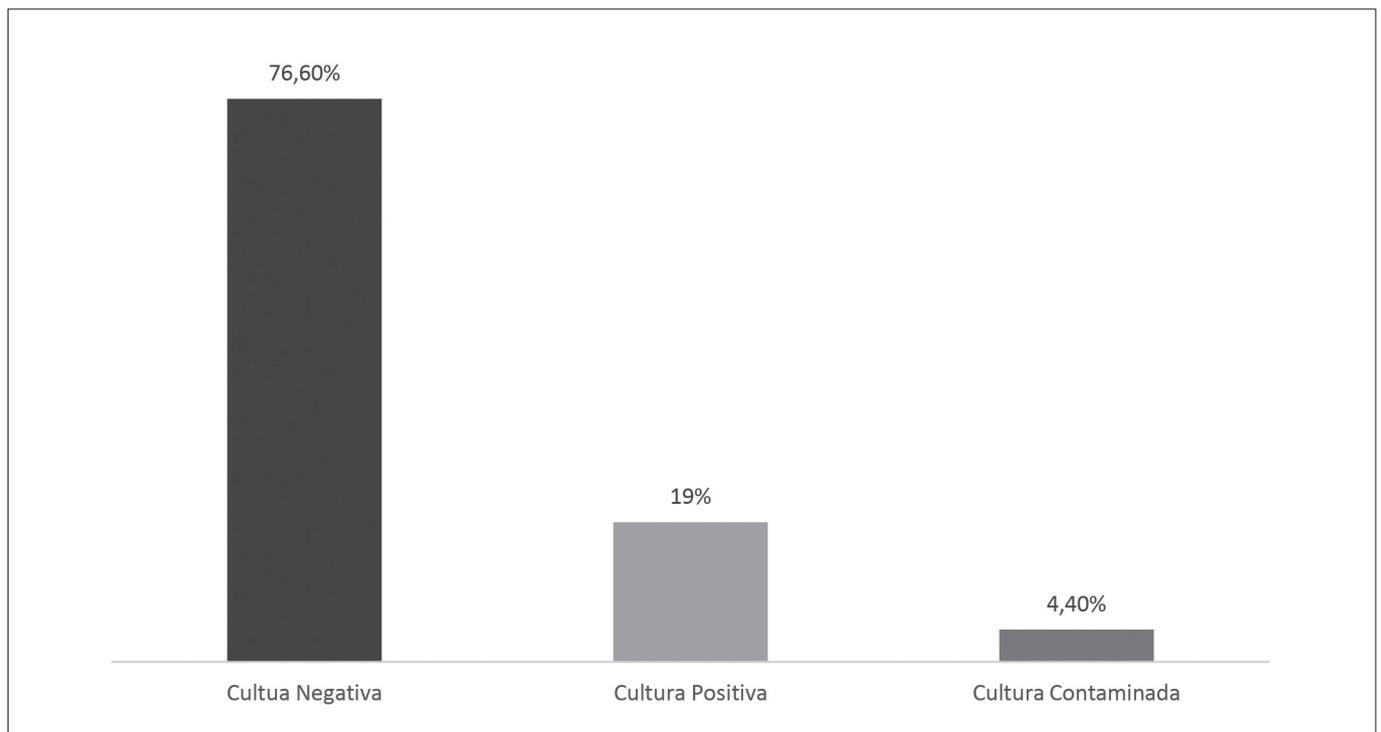
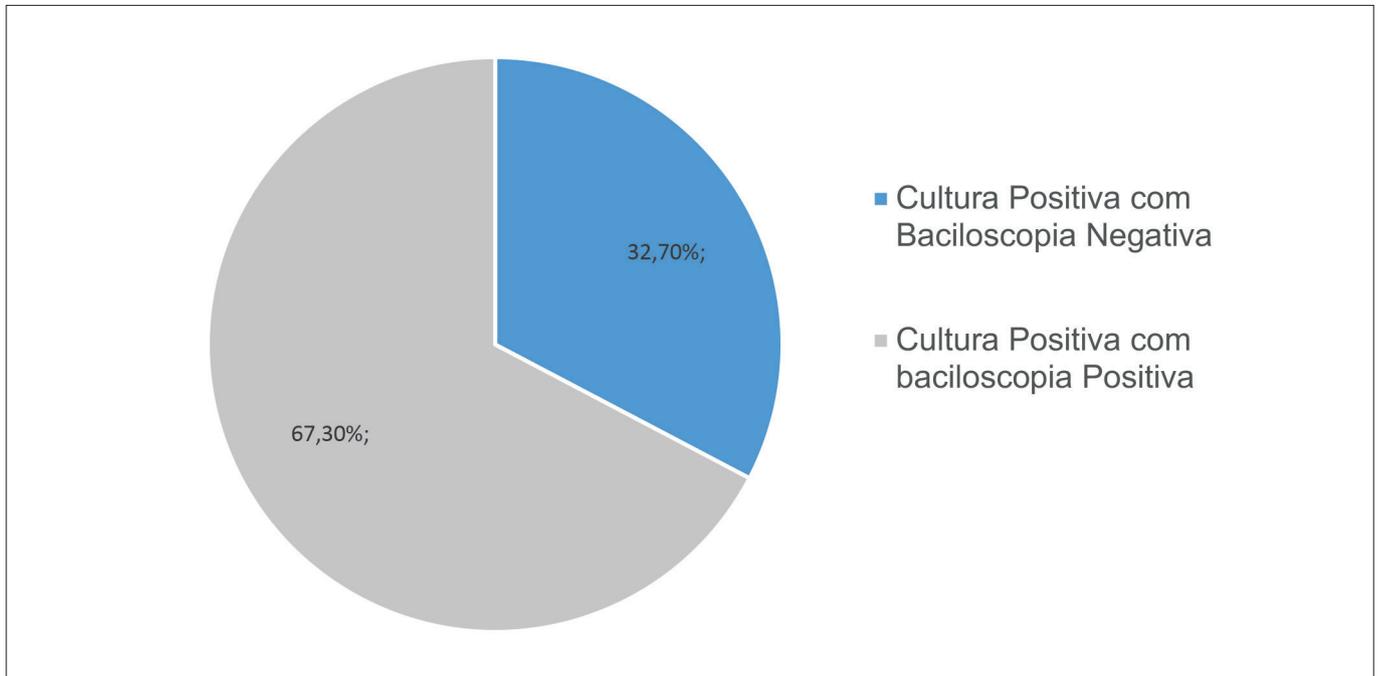


Figura 1

Panorama de culturas realizadas no período de Julho de 2019 a Dezembro de 2020 (n=1059).

**Figura 2**

Distribuição de culturas positivas que apresentaram, em análise direta do escarro, baciloscopias positivas (BAAR+) e Baciloscopias Negativas (BAAR-) (n = 202).

Legenda: BAAR = bacilo álcool-ácido resistente.

Segundo Bethlem,⁽¹¹⁾ a presença de resultados falsos negativos pode ser decorrente do sistema imunitário do próprio indivíduo, que mantém os níveis de infecção sob controle por um período, ou das características metabólicas do bacilo, que em sua maioria apresenta um crescimento lento, sobretudo no estágio inicial da doença.

A partir deste estudo foi possível verificar, também, que 7,50% das micobactérias isoladas em amostras clínicas previamente negativas no exame de baciloscopia apresentaram resistência aos fármacos tuberculostáticos, conforme pode ser observado na Figura 3. Esta condição tem sido associada ao abandono de tratamento e ao uso incorreto dos medicamentos.⁽¹²⁾

Ainda em relação ao perfil de suscetibilidade, constatou-se que em todas as micobactérias que apresentaram resistência a frequência maior foi à isoniazida (100%), seguida da resistência à estreptomomicina (40%) e à rifampicina (20%), conforme pode ser observado na Figura 4.

Não se evidenciou resistência dessas cepas ao etambutol. A resistência é definida como um mecanismo preocupante, pois essa condição diminui a probabilidade de cura, aumenta o tempo de tratamento, a toxicidade e eleva custos.⁽¹³⁾ De acordo com Carneiro,⁽¹⁴⁾ espera-se que mais de 80% dos casos identificados com resistência à rifampicina apresentem também resistência à isoniazida, isto porque a resistência à rifampicina sugere mudanças estruturais da RNA polimerase que é produto de expressão do gene *rpoB* e que também se relaciona à resistência aos outros fármacos do esquema terapêutico. Entretanto, neste trabalho foi observado que a isoniazida foi a mais prevalente e não foi associada à rifampicina. Isto evidencia que tais cepas possivelmente não acumularam etapas de mutações individuais de diversos genes independentes, o que resultou na não aquisição em bloco de resistência a múltiplos fármacos.⁽¹⁵⁾

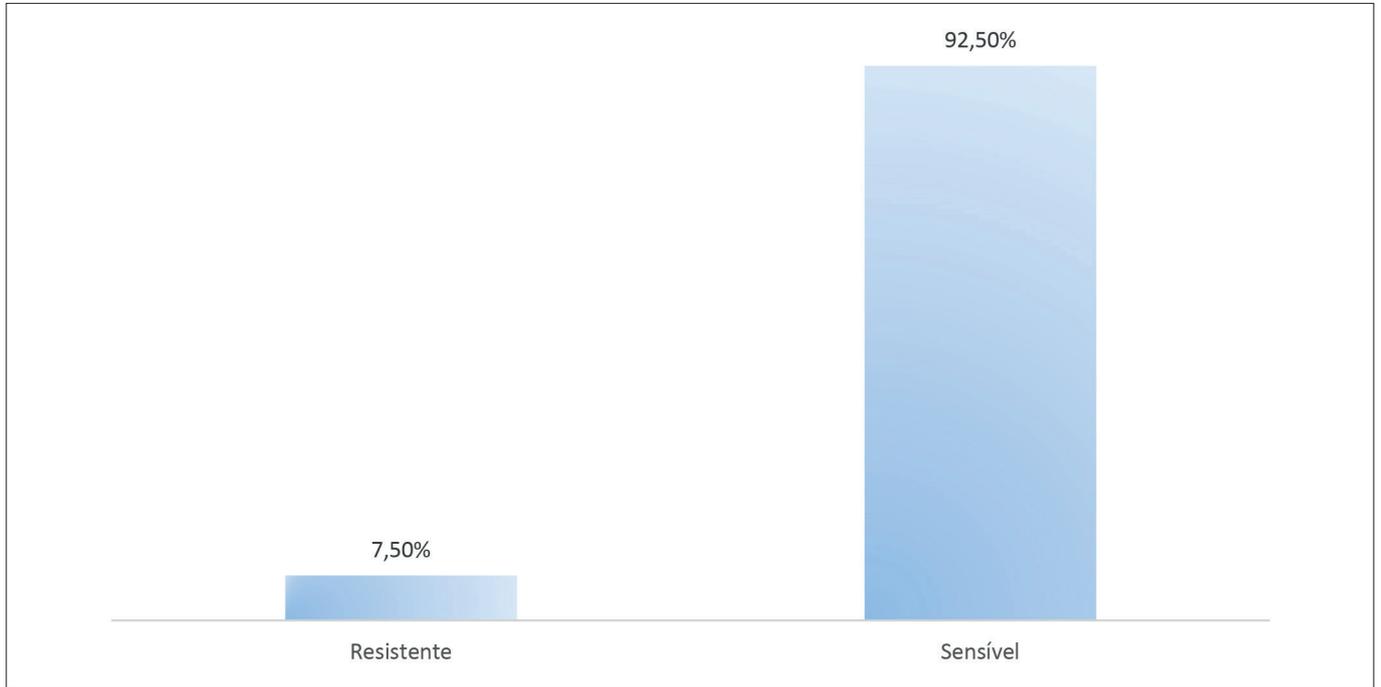


Figura 3

Relação de resistência aos fármacos tuberculostáticos, dentre as cepas resultantes de culturas positivas que apresentaram baciloscopias negativas em análise direta do escarro (n=66).

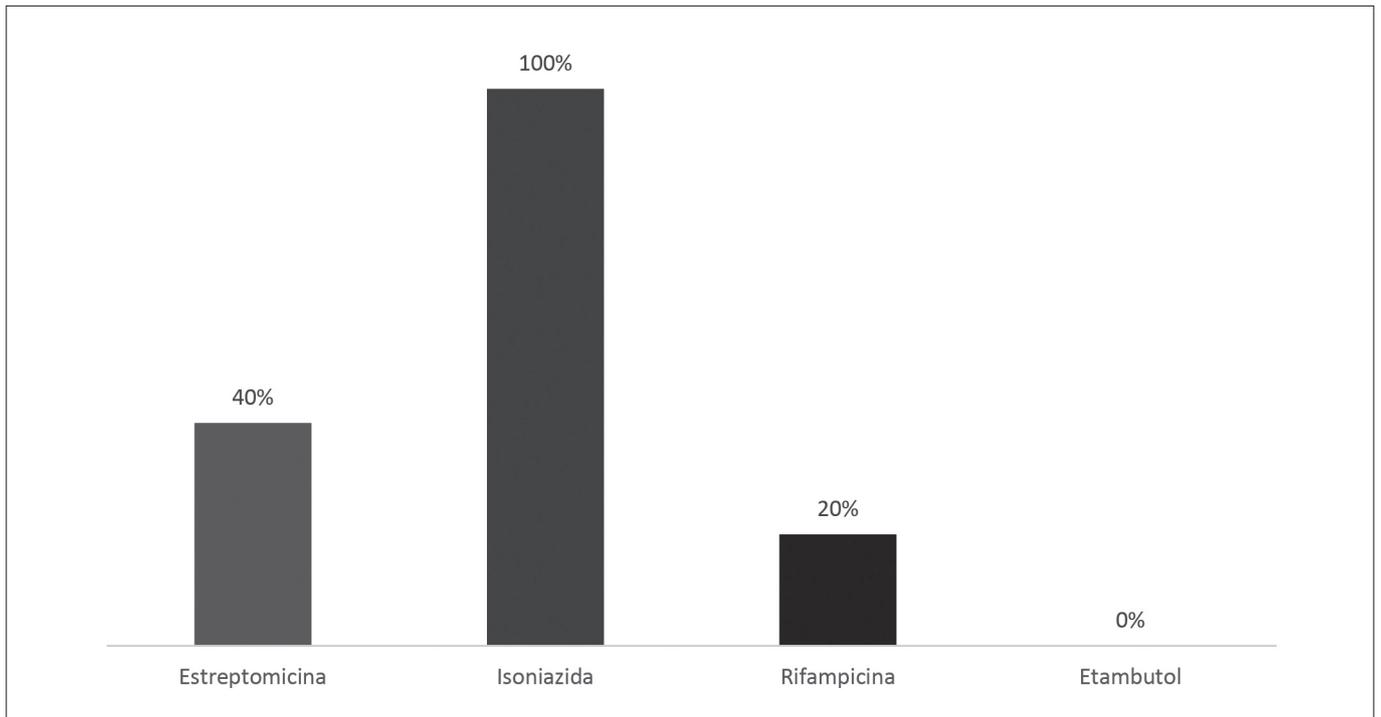


Figura 4

Perfil de resistência, por fármaco, encontrado em cepas resultantes de culturas positivas que apresentaram baciloscopias negativas em análise direta do escarro (n=8).

CONCLUSÃO

Diante deste cenário, verificou-se que dentre os pacientes que apresentaram baciloscopia negativa, o diagnóstico de tuberculose e a condução para o tratamento adequado só foram possíveis por ter sido realizada a cultura e, consequentemente, o isolamento do microrganismo. Este exame não só permite o diagnóstico de tuberculose pulmonar em pacientes paucibacilares, como também contribui para o direcionamento de um tratamento adequado e eficaz, tendo em vista que o perfil de resistência só foi evidenciado a partir do isolamento da micobactéria. Sendo assim, é imprescindível que a cultura seja realizada em todas as amostras de escarro na rotina laboratorial.

REFERÊNCIAS

1. Brasil DF. Manual de Recomendações para Controle da Tuberculose no Brasil. Ministério da Saúde, 2019. Disponível em www.saude.gov.br/bvs Acesso em: 13/09/2019.
2. Biblioteca Virtual em Saúde; Dicas de Saúde, novembro de 2007; disponível em: http://bvsm.sau.gov.br/html/pt/dicas/dica_tuberculose.html; acessado em: 21/07/10.
3. Brasil DF. Manual Nacional de Vigilância Laboratorial da Tuberculose e outras Micobactérias. Ed. 2008.
4. Ministério da Saúde. Plano nacional pelo fim da tuberculose/ Brasil livre da tuberculose. Ministério da Saúde, 2017.
5. Munayco CV, Mújica OJ, León FX, Granada M, Espinal MA. Social determinants and inequalities in tuberculosis incidence in Latin America and the Caribbean. *Rev Panam Salud Publica*. 2015;38(3):177-85.
6. Valente BC, Angelo JR, Kawa H, Baltar VT. A tuberculose e seus fatores associados em um município da região metropolitana do Rio de Janeiro. *Rev Bras Epidemiol*, 22: E190027, 2019.
7. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico/Brasil livre da tuberculose: evolução dos cenários epidemiológicos e operacionais da doença. Ministério da Saúde, v.50, Mar 2019.
8. Oliveira GS, Castro GRCL, Silva JX, Naves Janeth OS, Filho CMM. Laboratory identification of mycobacteria from respiratory samples of patients with suspected pulmonary tuberculosis in samples isolated at the Central Laboratory of Public Health of the Federal District (LACEN-DF). *J. Health Biol Sci*. 2016, 4(3):187-192.
9. Cetrangolo N. Prevalência da M. tuberculosis em paciente HIV resistente à Rifampicina no PCR do GeneXpert do HUGG. Dissertação: Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Programa de Pós-Graduação em Medicina, 2018.
10. Silva NS, Almeida KRH, Neto CAM, Araújo AA, Oliviera SR. Análise comparativa da técnica de baciloscopia no diagnóstico da tuberculose pulmonar frente ao GeneXpert em amostras de pacientes da cidade de Recife, Pernambuco. *RBAC*, 2019;51(1):65-9.
11. Bethlem EP. Manifestações clínicas da tuberculose pleural ganglionar, geniturinária e do sistema nervoso central. *Pulmão RJ*. 21(1):19-22, 2012.
12. Tartara MB. Epidemiologia molecular e perfil de resistência do Mycobacterium tuberculosis em regiões de fronteira do Brasil, ICICT, Fiocruz, v.1, 2019.
13. Jacobs R, Multidrug resistant tuberculosis. *Clin Infect Dis* 19; 1-10, 2019.
14. Carneiro MDS, Nunes LS, David SMM, Dias CF, Barth AL, Unis G. Doença pulmonar por micobactéria não tuberculosa em um cenário de alta incidência de tuberculose no Brasil. *J Bras Pneumol*, 44 (2):106-111, 2018.
15. Campos HS. Mycobacterium tuberculosis resistente: de onde vem a resistência. *Boletim de Pneumologia Sanitária*, v.7, n.1, Jan/Jun, 1999.

Falso negativo em colpocitologia: Estudo transversal retrospectivo no monitoramento da qualidade do Instituto Nacional de Câncer – INCA/RJ

False-negative in colposcytology: retrospective cross-sectional study in monitoring the quality of the Instituto Nacional de Câncer – INCA/RJ

Shirley Borges de Souza Quintana¹, Glória Regina Ferreira da Silva¹, Ana Celina Palmieri Parente Moreira¹, Marcel de Souza Borges Quintana², Simone Maia Evaristo¹, Mario Lucio Cordeiro Araujo-Junior¹

¹ Instituto Nacional de Câncer – INCA, Setor Integrado de Tecnologia em Citopatologia – SITEC. Rio de Janeiro, RJ – Brasil.

² Fundação Oswaldo Cruz – FIOCRUZ, Instituto Nacional de Infectologia Evandro Chagas – INI. Rio de Janeiro, RJ – Brasil.

Resumo

Introdução: Falsos negativos (FN) podem resultar em prejuízo à saúde da mulher, postergam o tratamento, impactam no programa de rastreamento e aumentam as taxas de morbidade e mortalidade. **Objetivos:** Analisar o indicador falso negativo do Setor Integrado de Tecnologia em Citopatologia (SITEC) do Instituto Nacional de Câncer. **Metodologia:** Estudo transversal retrospectivo. Período de 2008 a 2018. As frequências absolutas e relativas foram apresentadas (proporções) além dos intervalos de confiança de 95%. Os programas Microsoft Excel 2010 e R versão 4.3.2 foram utilizados na análise estatística dos dados. **Resultados:** A proporção no período foi de 1,4% (IC95%: 1,38% - 1,48%). Dos 100% dos exames revisados pelo Monitoramento Interno da Qualidade (MIQ) (n=196.803), utilizando os métodos de revisão aleatória de 10% e revisão dos esfregaços selecionados com base em critérios clínicos de risco, foram encontrados 2.811 falsos negativos. O total absoluto e relativo (n(%)) para cada categoria correspondeu a ASC-US (1.332 (47,4)); ASC-H (167 (5,9)); AGC-SOE (108 (3,8)); AGC-NEO (16 (0,6)); LSIL (1.074 (38,2)); HSIL (103 (3,7)) e neoplasia maligna invasora (11 (0,4)). **Conclusão:** Exames falsos negativos estão principalmente relacionados às categorias indeterminadas (ASC), em especial ASC-US. O MIQ trabalha para melhorar a proporção do FN e do índice de positividade.

Palavras-chave: Neoplasias de colo do útero. Citologia. Indicadores de Gestão. Controle de qualidade. Avaliação de resultado de ações preventivas. Reações Falsas negativas.

Abstract

Introduction: False negatives (FN) may cause harm to women's health, delay treatment, impact screening programs, and increase morbidity and mortality rates. **Objectives:** To analyze the false negative indicator of the Integrated Cytopathology Technology Sector of the National Cancer Institute. **Methodology:** This is a retrospective cross-sectional study from 2008 to 2018. Absolute and relative frequencies were presented (proportions) in addition to 95% confidence intervals. The statistical data analysis used the Microsoft Excel 2010 and R version 4.3.2 programs. **Results:** The proportion in the period was 1.4% (95%CI: 1.38% - 1.48%). Of the 100% of exams reviewed by Internal Quality Monitoring (MIQ) (n=196,803), 2811 false negatives were found using the 10% random review and review of smears selected based on clinical risk criteria methods. The absolute and relative total (n(%)) for each category corresponded to ASC-US (1332 (47.4)); ASC-H (167 (5.9)); AGC-SOE (108 (3.8)); AGC-NEO (16 (0.6)); LSIL (1074 (38.2)); HSIL (103 (3.7)) and invasive malignant neoplasm (11 (0.4)). **Conclusion:** false negative tests are mainly related to indeterminate categories, especially ASC-US. MIQ works to improve the FN ratio and positivity rate.

Keywords: Uterine Cervical Neoplasms. Cytology. Management indicators. Evaluation of Results of Preventive Actions. False negative reactions.

Correspondência

Shirley Borges de Souza Quintana

E-mail: shi.quintana@gmail.com

Recebido em 24/11/2023

Aprovado em 08/04/2024

DOI: 10.21877/2448-3877.202400156

INTRODUÇÃO

Sem considerar os tumores de pele não melanoma, o câncer de colo do útero ocupa a sexta posição entre os tipos mais frequentes de câncer. Nas mulheres, é o terceiro câncer mais incidente, sendo considerado um importante problema mundial de saúde pública (INCA, 2022).⁽¹⁾ Segundo o plano de ação para redução da incidência e mortalidade por câncer do colo do útero junto ao Programa Nacional de Controle do Câncer de Colo do Útero – PNCCU, o rastreamento populacional é realizado através do exame de Papanicolaou ou colpocitológico, mundialmente conhecido e útil para detectar células pré-cancerosas e cancerosas no colo do útero (Freitas, 2023).⁽²⁾ Esse exame é recomendado prioritariamente para mulheres de 25 a 64 anos com periodicidade de três anos, após dois exames consecutivos normais, no intervalo de um ano. Para mulheres com mais de 64 anos de idade e que nunca se submeteram ao exame citopatológico, deve-se realizar dois exames com intervalo de um a três anos. Se ambos os exames forem negativos, essas mulheres podem ser dispensadas de exames adicionais (INCA, 2016).⁽³⁾

Falsos negativos são os esfregaços classificados como negativos pelo escrutínio de rotina realizado pelos citotécnicos, mas que foram considerados como alterados pelo método de revisão do Monitoramento Interno da Qualidade (MIQ) e então reclassificados como células atípicas de significado indeterminado ou alteração mais grave a partir de revisão detalhada (INCA, 2016).⁽⁴⁾

O técnico em citopatologia, conhecido como citotécnico ou citotecnologista, apoia o diagnóstico colpocitológico, extremamente importante no processo da detecção precoce no PNCCU. A principal atribuição do citotécnico é realizar o escrutínio no esfregaço citológico (Santos, 2020),⁽⁵⁾ e seu êxito vai depender da precisão em diferenciar corretamente os casos atípicos dos normais. Entretanto, a baixa sensibilidade do exame de Papanicolaou tem sido alvo de várias críticas, pois suas taxas podem variar de 6% a 56% de resultados falsos negativos que podem ocorrer nas fases pré-analítica e/ou analítica. Os erros mais comuns da fase pré-analítica são o tempo prolongado entre a coleta e fixação, a não representatividade da junção escamo-colunar (JEC), a sobreposição celular e a hipocelularidade no esfregaço. Já na fase analítica pode-se apontar as principais causas no erro do escrutínio ou de interpretação. Quanto ao erro de escrutínio, encontramos a não identificação e reconhecimento de células neoplásicas representadas no esfregaço, seja por falta de atenção e

concentração, tempo insuficiente para análise do esfregaço, fadiga mental ou pouca experiência do profissional. O erro de interpretação se dá quando as células neoplásicas são reconhecidas, porém são interpretadas como benignas ou subavaliadas e classificadas erroneamente, seja pela inexperiência do citotecnologista ou por informações clínicas inadequadas (Costa *et al.*, 2021 e Paula, 2017).^(6,7)

Macios (2023)⁽⁸⁾ apresenta, em estudo no Programa Polonês de Rastreamento do Câncer Cervical, a má interpretação como o principal motivo de FN na fase analítica, indicativo da necessidade de mais treinamento de pessoal para aumentar a qualidade da triagem.

São quatro os métodos de revisão para monitorar a qualidade do esfregaço cervical que corroboram para minimizar os achados dos índices de FN: Revisão aleatória de 10% dos esfregaços negativos (R-10%); Revisão dos esfregaços selecionados com base em critérios clínicos de risco (RCCR); Revisão rápida de 100% dos esfregaços negativos (RR-100%) e Pré-escrutínio rápido de todos os esfregaços (PER). A escolha do método de MIQ fica a critério do laboratório e pode se basear na avaliação do volume de exames e do quantitativo de profissionais, para não exceder a carga de trabalho (INCA, 2016).⁽⁴⁾

O MIQ é um sistema de controle interno da qualidade dos exames realizados, estabelecendo critérios de avaliação, com registro dos resultados encontrados, permitindo identificação de não conformidades, com implementação de ações corretivas e preventivas. Além disso, promove a educação continuada, fortalecimento da uniformização dos critérios citomorfológicos para reduzir os achados falsos negativos e falsos positivos (Etlinger *et al.*, 2012).⁽⁹⁾

O objetivo deste artigo foi analisar o indicador falso negativo do período de 2008 a 2018 encontrado pelo MIQ do Setor Integrado de Tecnologia em Citopatologia – SITEC do Instituto Nacional de Câncer – INCA.

METODOLOGIA

Este estudo, transversal retrospectivo, consiste na análise do indicador falso negativo da fase pós-analítica (análise estatística dos resultados dos exames colpocitológicos) do MIQ/SITEC/INCA, conforme proposto na Portaria nº 3388/2013, QualiCito – Qualificação Nacional em Citopatologia na prevenção do câncer de colo do útero no âmbito da Rede de Atenção à Saúde das Pessoas com Doenças Crônicas⁽¹⁰⁾ e no Manual de Gestão da Qualidade para Laboratórios de Citopatologia.⁽⁴⁾

Os dados primários deste estudo foram coletados a partir do registro dos resultados de exames de revisão dos laudos colpocitológicos do SITEC/INCA, laboratório Tipo I e Tipo II, instituição de referência em citopatologia oncológica que presta serviço para os municípios do estado do Rio de Janeiro. Tais dados foram armazenados em planilhas de Excel ao longo de todo o período do estudo, compreendendo os anos de 2008 a 2018.

Os critérios estabelecidos para definir como resultado falso negativo consistiu na falha da interpretação de células atípicas que apresentaram critérios citomorfológicos para lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (LSIL) ou alto grau (HSIL) ou alterações que sugerem LSIL, mas que foram insuficientes para uma interpretação definitiva como tal (ASC-US), ou alterações citológicas sugestivas de HSIL, mas insuficientes para uma interpretação definitiva (ASC-H) ou ainda células com critérios para carcinoma invasivo, que foram interpretadas como benignas. Tais resultados são decorrentes de fadiga, cansaço ou subavaliação por inexperiência do profissional Citotécnico, responsável pelo escrutino.

No SITEC/INCA a primeira leitura dos exames colpocitológicos é realizada pelos citotécnicos. A revisão de, no mínimo, 10% aleatórios dos casos classificados como negativos e todos os casos com informações clínicas de risco é feita pelos profissionais que compõem a equipe de MIQ (citotécnicos experientes e/ou profissionais de nível superior habilitado) que possuem experiência superior a dez anos nessa profissão. Cem por cento dos casos positivos ou suspeitos são encaminhados à equipe de médicos citopatologistas para o diagnóstico final.

O método de confecção do esfregaço foi o convencional, e toda a leitura das lâminas foram realizadas alternando-se o sentido vertical com o horizontal, lembrando uma “barra grega”, em microscopia óptica de luz comum, com objetivas de 10x e 40x.

Os diagnósticos foram classificados como a seguir: a) Dentro dos limites da normalidade no material examinado; b) Alterações celulares benignas reativas ou reparativas; c) Atipias celulares de significado indeterminado em células escamosas (ASC) – possivelmente não neoplásicas (ASC-US) ou não se pode afastar lesão de alto grau (ASC-H); d) Lesão intraepitelial de baixo grau (LSIL); e) Lesão intraepitelial de alto grau (HSIL) ou não podendo excluir microinvasão (HSIL-M); f) Carcinoma escamoso invasor; g) Atipias de significado indeterminado em células glandulares (AGC) - possivelmente não neoplásicas (AGC-SOE) ou não se pode afastar lesão de alto

grau (AGC-NEO); h) Adenocarcinoma in situ (AIS); i) Adenocarcinoma invasor (cervical, endometrial ou sem outras especificações); j) Células de origem indefinida – possivelmente não neoplásicas (AOI) ou não se pode afastar lesão de alto grau (AOI-H); k) Outras neoplasias malignas (INCA, 2016).⁽⁴⁾

As frequências absolutas e relativas (proporções) dos falsos negativos foram apresentadas e também os respectivos intervalos de confiança de 95%. Todos os dados obtidos para análise foram organizados e analisados utilizando-se os programas Microsoft Excel 2010 e R versão 4.3.2.⁽¹¹⁾

ÉTICA

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa – (CEP) do INCA, CAAE 32632314.6.0000.5274.

RESULTADOS

Dos 1.812.492 (um milhão, oitocentos e doze mil, quatrocentos e noventa e dois) exames colpocitológicos satisfatórios realizados no período de 2008 a 2018 no SITEC/INCA, foram revisados 12%, ou seja, 196.803 (cento e noventa e seis mil e oitocentos e três) exames pelo MIQ através dos métodos de Revisão aleatória de 10% e Revisão dos esfregaços selecionados com base em critérios clínicos de risco. Foi encontrado o total de 2.811 (dois mil, oitocentos e onze) exames falsos negativos, conforme mostra a Tabela 1.

Tabela 1

Totais de Exames Lidos, Revisados e Falsos negativos.

ANO	Exames Lidos	Negativos Revisados MIQ	FN	
			N	%
2008	226.614	13.690	149	1,1
2009	238.583	14.067	210	1,5
2010	218.899	16.672	277	1,7
2011	220.399	25.882	378	1,5
2012	219.723	25.802	321	1,2
2013	119.638	16.770	283	1,7
2014	120.673	20.349	331	1,6
2015	113.419	19.349	154	0,8
2016	111.584	16.563	262	1,6
2017	104.312	12.215	105	0,9
2018	118.648	15.444	341	2,2
Total	1.812.492	196.803	2.811	1,4

A proporção de falsos negativos encontrados em cada ano correspondeu a 1,1% (n=149) no ano de 2008; 1,5% (n=210) em 2009; 1,7% (n=277) em 2010; 1,5% (n=378) em 2011; 1,2% (=321) em 2012; 1,7% (n=283) em 2013; 1,6% (n=331) em 2014; 0,8% (n=154) em 2015; 1,6% (n=262) em 2016; 0,9% (n=105) em 2017 e 2,2% (n=341) em 2018. A proporção no período foi de 1,4% (IC95%: 1,38% - 1,48%). O Gráfico 1 apresenta tais resultados.

Para o total de exames identificados como falsos negativos pelo MIQ/SITEC/INCA (n=2.811), os diagnósticos de

ASC-US corresponderam a 47,4% (n=1.332 casos), ASC-H corresponderam a 5,9% (n=167), AGC-SOE a 3,8% (n=108), AGC-NEO a 0,6% (n=16), LSIL a 38,2% (n=1074), HSIL a 3,7% (n=103) e neoplasia maligna invasora (carcinoma escamoso invasor, adenocarcinoma invasor – cervical, endometrial ou sem outras especificações – e outras neoplasias malignas) a 0,4% (n=11). A Tabela 2 apresenta os resultados total absoluto e relativo por período (n(%)) para cada categoria diagnóstica dos exames falsos negativos encontrados de 2008 a 2018. O Gráfico 2 mostra o percentual por categoria diagnóstica.

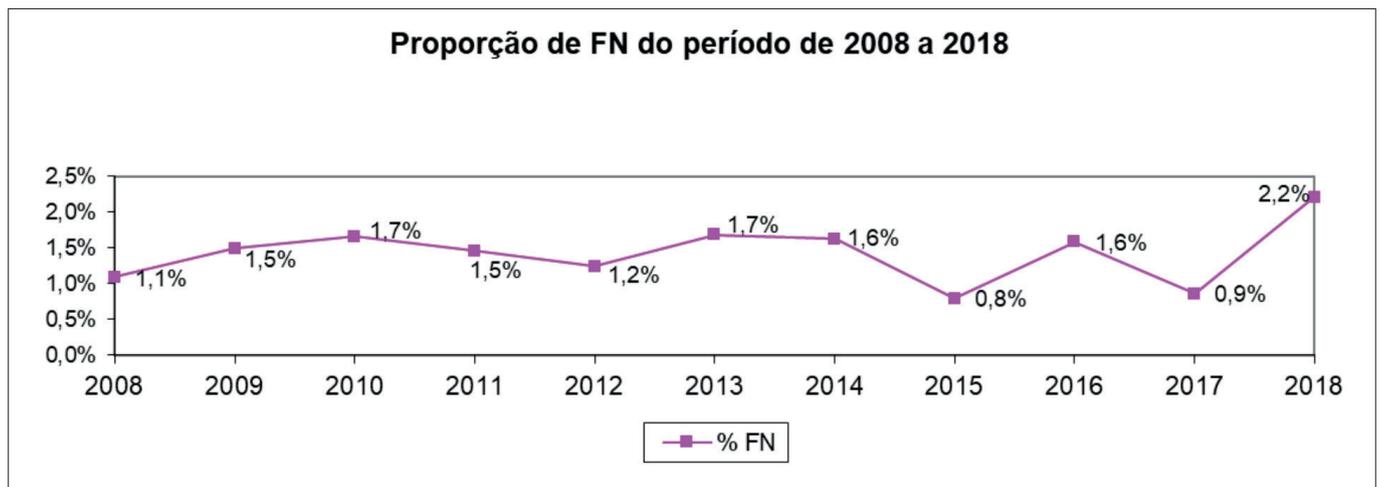


Gráfico 1

Proporção de falsos negativos do SITEC/INCA no período de 2008 a 2018.

Tabela 2

Total absoluto e relativo por período (n(%)) para cada categoria diagnóstica dos exames falsos negativos encontrados no período de 2008 a 2018.

ANO	ASC-US	ASC-H	AGC-SOE	AGC-NEO	LSIL	HSIL	NEOPLASIA MALIGNA INVASORA	n (%)
2008	75 (50,34)	9 (6,04)	8 (5,37)	0 (0,00)	53 (35,57)	4 (2,68)	0 (0,0)	149 (100)
2009	96 (45,71)	3 (1,43)	19 (9,05)	5 (2,38)	73 (34,76)	13 (6,19)	1 (0,48)	210 (100)
2010	110 (39,71)	11 (3,97)	28 (10,11)	1 (0,36)	119 (42,96)	8 (2,89)	0 (0,00)	277 (100)
2011	144 (38,10)	34 (8,99)	13 (3,44)	0 (0,00)	161 (42,59)	22 (5,82)	4 (1,06)	378 (100)
2012	137 (42,68)	17 (5,30)	9 (2,80)	5 (1,56)	145 (45,17)	6 (1,87)	2 (0,62)	321 (100)
2013	118 (41,70)	18 (6,36)	3 (1,06)	1 (0,35)	135 (47,70)	8 (2,83)	0 (0,00)	283 (100)
2014	175 (52,87)	25 (7,55)	4 (1,21)	0 (0,00)	115 (34,74)	11 (3,32)	1 (0,30)	331 (100)
2015	77 (50,00)	7 (4,55)	7 (4,55)	1 (0,65)	54 (35,06)	7 (4,55)	1 (0,65)	154 (100)
2016	168 (64,12)	10 (3,82)	3 (1,15)	0 (0,00)	78 (29,77)	3 (1,15)	0 (0,00)	262 (100)
2017	67 (63,81)	4 (3,81)	4 (3,81)	0 (0,00)	25 (23,81)	5 (4,76)	0 (0,00)	105 (100)
2018	165 (48,39)	29 (8,50)	10 (2,93)	3 (0,88)	116 (34,02)	16 (4,69)	2 (0,59)	341 (100)
Total	1.332 (47,4)	167 (5,9)	108 (3,8)	16 (0,6)	1.074 (38,2)	103 (3,7)	11 (0,4)	2.811 (100)

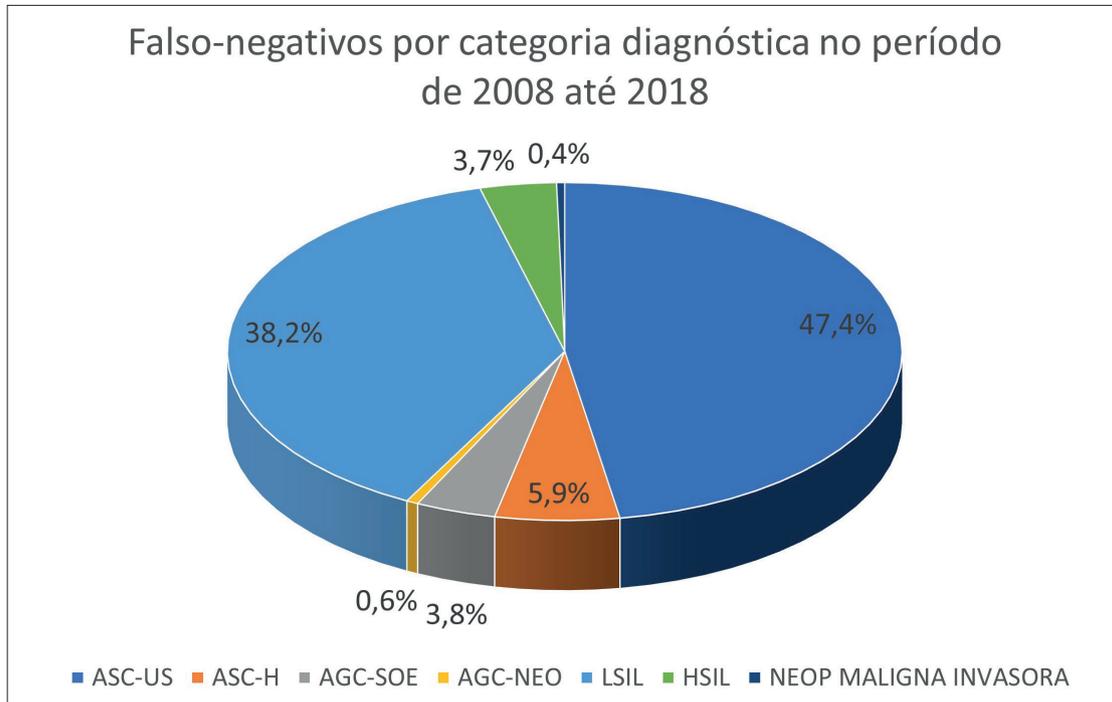


Gráfico 2

Falsos negativos por categoria diagnóstica no período de 2008 a 2018.

DISCUSSÃO

Entre janeiro de 2008 e dezembro de 2018, a proporção de falsos negativos do MIQ/SITEC/INCA foi de 1,4% (IC95%: 1,38% - 1,48%) apresentando uma variação de 0,8% a 2,2%. Tal resultado representou uma proporção aceitável, considerando os valores mencionados no Manual de Gestão da Qualidade, onde os falsos negativos podem variar de 2% a 13% (INCA, 2016).⁽⁴⁾

Machado (2018)⁽¹²⁾ afirma que o método mais utilizado no escrutínio de rotina é o R-10%, conceituado como releitura dos esfregaços que foram classificados como negativos no escrutínio de rotina, embora este método tenha sido considerado ineficaz por alguns autores. Entretanto, Araújo Jr. et al. (2015)⁽¹³⁾ afirmam que a análise dos resultados sobre o método R-10% é adequada, especialmente para laboratórios com grande número de exames, e eficaz para identificar pontos que precisam ser trabalhados em educação continuada, a fim de se obter índices seguros que atendam às normativas estabelecidas pela QualiCito e pelas referências na literatura nacional e internacional.

O método RCCR consiste em revisar os esfregaços classificados como negativos no escrutínio de rotina que tenham

indicações clínicas relevantes que podem estar associadas a maior risco para neoplasias intraepiteliais ou carcinoma invasivo de colo do útero (INCA, 2016).⁽⁴⁾

O Manual de Gestão da Qualidade (INCA, 2016)⁽⁴⁾ cita estudo que mostrou que a R-10% obteve uma taxa de resultado falso negativo de 3%, ao passo que a RCCR obteve taxa de 5,9%.

Em nosso estudo foi observado que as categorias ASC (ASC-US + ASC-H) e LSIL foram as mais prevalentes, 53,3% e 38,2% respectivamente. Comparando com estudo conduzido pela Sociedade Tailandesa de Citologia envolvendo 124 laboratórios em 76 províncias durante 2010-2014, utilizando o método de revisão aleatória de 10% (R-10%), a taxa de resultados anormais foi de 0,63% e também representados por ASC-US (54%) e L-SIL (21%). A taxa média de falsos negativos, medida no nível de L-SIL e superior, foi de 13,8% (Koonmee, 2017).⁽¹⁴⁾

Segundo Kattoor (2022),⁽¹⁵⁾ a literatura mostra que a categoria limítrofe de células escamosas atípicas (ASC) pode ser usada quando as características morfológicas definidoras são qualitativa ou quantitativamente insuficientes para o diagnóstico de LSIL e HSIL ou lesão mais grave. A classificação binária dessa categoria de significado indeterminado foi mantida no Sistema Bethesda⁽¹⁶⁾ e inclui: ASC-US, quando a

atipia é vista em células maduras, e ASC-H, que não pode descartar lesão de alto grau, quando alterações são vistas em células imaturas.

A categoria ASC é a mais prevalente de todas as interpretações anormais de citologia cervical: as ASC-US estão presentes em mais de 90% das interpretações de ASC na maioria dos laboratórios e as ASC-H, menos de 10% (Nayar, 2018).⁽¹⁶⁾

Esta categoria gera dúvidas, sendo a principal delas as aplicações subjetivas e inconsistentes e a baixa reprodutibilidade interobservador e intraobservador. No entanto, estudos têm mostrado que se eliminarmos ASC-US, a taxa de LSIL aumentará; se o ASC-H for eliminado, as possibilidades de detectar lesões verdadeiras são reduzidas. Portanto, há fortes razões para manter a categoria ASC (Kattoor 2022).⁽¹⁵⁾

A lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (LSIL) se traduz em alterações de células escamosas associadas à infecção por HPV e apresenta critérios bem definidos, em que as células podem estar isoladas ou em aglomerados ou grupos. As alterações são geralmente confinadas a células escamosas maduras (intermediárias ou superficiais), onde o aumento nuclear ocupa mais de três vezes a área de núcleos normais e uma relação núcleo-citoplasmática baixa. Os núcleos são geralmente hiper cromáticos, com variação do tamanho e contorno das membranas nucleares variáveis. Binucleação e multinucleação são comuns. Nucléolos geralmente estão ausentes ou não visíveis. Cavitação perinuclear ou coilocitose é ampla e bem definida, mas não é necessária para interpretação de LSIL (Nayar, 2018).⁽¹⁶⁾

Em nosso estudo esta categoria foi a segunda mais presente (LSIL = 38,2%), e foram verificados, em revisão sistemática entre os profissionais do monitoramento da qualidade do SITEC/INCA, os fatores que poderiam corroborar para presença deste índice (em fase de elaboração). Foram encontrados esfregaços parcialmente dessecados, esfregaços purulentos, hemorrágicos, sobreposição celular, citolítico, ceratinização e hipocelularidade das células atípicas que comprometeram a qualidade dos exames na fase analítica.

De acordo com diversos autores, são vários os fatores que comprometem a qualidade do exame citopatológico e ocasionam altos índices de resultados falsos negativos, como citados por Lin et al. (2022),⁽¹⁷⁾ em pesquisa retrospectiva do Departamento de Patologia e Medicina Genômica do Hospital Metodista em Houston, EUA, destacando três categorias que podem resultar em diagnósticos falsos negativos: variância de amostragem (células neoplásicas não presentes na preparação citológica), variância de triagem (células neoplásicas não reconhecidas usando triagem automatizada ou manual

pelo citotécnico) e variância diagnóstica ou interpretativa (células neoplásicas classificadas erroneamente).

O percentual do indicador HSIL encontrado na releitura pelo MIQ correspondeu a 0,05%. Quando comparado com a média percentual geral do SITEC/INCA do mesmo período, que foi 0,5%, podemos perceber que, apesar dos achados de HSIL na releitura pelo monitoramento da qualidade, tal expressão representa que as lesões pré-malignas de alto grau têm sido identificadas corretamente no momento do escrutínio. Tal indicador deve estar acima de 0,4%, valor baseado em resultados obtidos em países com programas de triagem bem-sucedidos, capazes de reduzir a incidência e mortalidade por câncer de colo do útero (Tobias et al., 2016).⁽¹⁸⁾ A identificação correta desse tipo de alteração, em conjunto com a confirmação diagnóstica, o tratamento e o seguimento adequado, pode evitar a evolução para o câncer (Bortolon et al., 2012).⁽¹⁹⁾

Fazendo um breve histórico de como funciona a detecção dos falsos negativos em diversos países, citamos a seguir alguns exemplos. A Sociedade Tailandesa de Citologia, que em pesquisa nacional por um período de 5 anos de revisão dos exames colpocitológicos a taxa média de falsos negativos foi de 13,8% (Koonmee, 2017).⁽¹⁴⁾ Na Coreia, em estudo transversal incluindo 33.531 mulheres que se submeteram ao rastreamento de rotina do câncer de colo do útero foi encontrada taxa de falsos negativos de 46,9% (Song, 2020).⁽²⁰⁾ Na Polônia, Macios (2023),⁽²¹⁾ em auditoria de lâminas FN coletadas entre 2010-2013 no Programa de Rastreamento do Câncer Cervical entre os testes de triagem, identificou 2,1% por 10.000 triagens NLIM (negativo para lesão intraepitelial ou malignidade) e 1,6% em todas as triagens. Segundo o *England audit report* (2022),⁽²²⁾ do Reino Unido, no Programa de Triagem Cervical, 41,9% dos exames retrospectivos de mulheres diagnosticadas com câncer cervical com idade entre 25 e 49 anos foram atualizados para citologia limítrofe ou mais grave após revisão não cega e 45,9% entre as mulheres da faixa etária entre 50 e 64 anos.

Em revisão retrospectiva de esfregaços cinco anos anteriores a um esfregaço mostrando lesões intraepiteliais escamosas de alto grau ou carcinoma cervical, diversos autores apresentaram o diagnóstico de FN em mais de 50% das lâminas revisadas. São eles: DeMay apresentou 51,9%; Kenter et al.: 53,3%; Bulk et al.: 61,1%; Komerska et al.: 54,2% (*Apud* Macios, 2022);⁽²³⁾ Cardoso Filho (2018)⁽²⁴⁾ identificou 4,97% e Ma et al. (2020)⁽²⁵⁾ identificaram 31,7% em exames de pacientes do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia do Primeiro Hospital da Universidade de Pequim, China.

Estudos de pesquisa cuidadosos demonstraram que a triagem retrospectiva pode identificar anormalidades em lâminas diagnosticadas como negativas em mais de 50% dos casos analisados. Pesquisas de programas entre laboratórios de hospitais universitários baseados nos EUA mostram a detecção de anormalidades em porcentagens significativamente mais baixas, geralmente na faixa de 10% a 30%. A maioria dos casos identificados é reclassificada na categoria de células escamosas atípicas de significado indeterminado, semelhante ao nosso estudo. Os casos de lesão intraepitelial escamosa de alto grau identificada são identificados como uma minoria de casos em praticamente todos os laboratórios pesquisados. Nos casos reavaliados como lesão intraepitelial escamosa de alto grau, um padrão citológico comum é o de algumas células displásicas isoladas, pequenas, "metaplásicas imaturas" (Wilbur, *Apud* Koonmee, 2017).⁽¹⁴⁾

Comparando a proporção de FN desses estudos citados, podemos observar uma discrepância entre os índices apresentados (4,97% a 61,1%), conduzindo nosso pensamento ao indicador índice de positividade (IP) do laboratório. Tal indicador expressa a prevalência de alterações celulares nos testes de citopatologia e a sensibilidade do programa de rastreamento para detectar lesões na população examinada (Tobias et al., 2016).⁽¹⁸⁾ O IP baixo pode apontar a presença de exames falsos negativos, entretanto, quando o IP está dentro do desejável, ou seja, entre 3% e 10% pode significar que a proporção de FN também se encontra dentro do parâmetro esperado. Em países onde o rastreamento foi bem-sucedido na redução das taxas de incidência e mortalidade por câncer de colo do útero, como Estados Unidos e Reino Unido, o percentual de positividade foi de 6,8% e 6,4%, respectivamente (Almeida, 2019).⁽²⁶⁾ Os índices do SITEC/INCA, tanto da média de IP (2013 a 2018), que foi 6,3%, como da proporção de FN, que foi igual a 1,4% (2008 a 2018), estão dentro do padrão esperado.

Agregando informações sobre a proporção de FN, referentes aos exames colpocitológicos, o Monitoramento Externo da Qualidade - MEQ do SITEC/INCA, uma estratégia proposta pelo Ministério da Saúde a fim de monitorar a qualidade do trabalho de laboratórios públicos ou privados que prestam serviço ao Sistema Único de Saúde, ao revisar cerca de 24.520 exames encontrou a proporção de 2,5% de resultados falsos negativos, em laboratório do estado do Rio de Janeiro no período de 2013 a 2019 (em fase de elaboração). Rocha (2018)⁽²⁷⁾ apresenta no MEQ as proporções de 1,83% e 1,50% de resultados falsos negativos em dois laboratórios também no estado do Rio de Janeiro.

Como medidas para redução dos números de falsos negativos em colpocitologia, no Brasil tem-se investido na qualidade do exame citopatológico através de Portarias, por exemplo a nº 3388/2013 (QualiCito),⁽¹⁰⁾ como também através da implementação do Manual de Gestão da Qualidade para Laboratório de Citopatologia (INCA, 2016),⁽⁴⁾ no qual se referencia sobre o aprimoramento dos MIQ e MEQ em Citopatologia, fornecendo medidas para detectar, corrigir e reduzir erros ocasionados nas fases pré-analítica, analítica e pós-analítica, evitando, assim, os resultados falsos negativos.

Costa (2021)⁽²⁸⁾ acrescenta como fator importante a capacitação contínua dos profissionais atuantes na área da saúde, seja na coleta, no preparo da lâmina, na coloração ou na análise microscópica, com maior acurácia e critérios rigorosos na identificação morfológica das células dos exames citopatológicos como também o aumento na detecção das lesões intraepiteliais escamosas de alto grau (HSIL); dá ênfase à otimização na qualidade da digitação e transporte do laudo; à melhoria dos indicadores da qualidade para os laboratórios de citopatologia, por exemplo o índice de positividade. Tudo isso pode refletir diretamente na boa qualidade e confiabilidade dos exames, tendo ênfase, aqui, o exame colpocitológico.

Diversos países têm implantado o rastreio combinado de DNA-HPV e citologia, apresentando vantagens que podem corroborar para a redução de FN, como: aumento significativo na detecção de lesões pré-cancerosas de colo do útero em um curto período de rastreamento com teste de HPV; maior positividade em mulheres abaixo de 30 anos; alta taxa de encaminhamento para colposcopia; mais detecção de HSIL e de câncer cervical em estágio inicial. Na Argentina, num estudo com cerca de 49.000 testes realizados de 2012 a 2014, os pesquisadores descreveram uma taxa de adesão à colposcopia de 74,6%. Estudo recente no Reino Unido avaliou o desempenho do rastreio com testes de HPV em mulheres não vacinadas, com relato de 26,9% de testes positivos e 10,4% de encaminhamentos diretos para colposcopia na faixa etária entre 24 e 29 anos (Teixeira, 2023).⁽²⁹⁾

O Sistema Único de Saúde brasileiro (SUS) lançou um projeto piloto em Recife, capital do estado de Pernambuco, com a inclusão dessa nova estratégia. Entretanto, essa realidade precisará ser debatida e pactuada para que possa ser expandida para todo o país (BRASIL, 2023).⁽³⁰⁾ Vale lembrar que com essa nova estratégia pode-se considerar que o número de casos de FN provavelmente diminuirá, no entanto não atingirá um zero absoluto (Macios, 2023).⁽²¹⁾ Segundo o *England audit report* (2022),⁽²²⁾ nenhum teste de triagem é

perfeito e resultados de triagem falsos negativos poderão ocorrer mesmo quando a equipe estiver devidamente treinada, operando com a mais alta qualidade e atendendo a todos os padrões do programa de triagem.

Contudo, é fundamental investir no monitoramento da qualidade dos exames colpocitológicos, estabelecer critérios de avaliação com registro dos resultados encontrados, permitir a identificação de não conformidades e realizar a implementação de ações corretivas e preventivas através da educação continuada e fortalecimento da uniformização dos critérios citomorfológicos para redução dos achados falsos negativos.

CONCLUSÃO

Concluimos que os exames falsos negativos estão sobretudo relacionados às categorias indeterminadas (ASC), em especial ao ASC-US, visto a subjetividade dessa categoria diagnóstica. O MIQ trabalha para homogeneizar os critérios e atualizar conceitos através de educação continuada agregada à educação permanente, levando a uma melhora na proporção do FN e, conseqüentemente, na média do IP, permitindo que tais indicadores se apresentem dentro de um padrão esperado.

REFERÊNCIAS

- Instituto Nacional de Câncer (INCA). Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer. – Rio de Janeiro: INCA, 2022.
- Freitas VCA, Soares PRAL, Nicolau AIO, Lima TM e Pinheiro AKB. Citopatológico do colo uterino e adequabilidade da amostra: ensaio clínico randomizado controlado. *Acta Paul Enferm.* 2023;36:eAPE00972
- Instituto Nacional de Câncer (INCA). Diretrizes Brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero, 2ª edição revista, ampliada e atualizada, Rio de Janeiro, RJ, 2016.
- Instituto Nacional de Câncer (INCA). Manual de Gestão da Qualidade para Laboratórios de Citopatologia, 2ª edição revista e ampliada. Rio de Janeiro, RJ, INCA, 2016.
- Santos S e Villardi R. Formação de citotécnicos com metodologia híbrida: contribuição para a detecção precoce do câncer do colo do útero no Brasil. *Rev. Saúde Digital Tec. Educ.*, Fortaleza, CE, v. 5, n. 3, p.01-17, ago./dez. 2020. ISSN: 2525-9563.
- Costa COM, Melo CMS, Lima ES, Cunha JCR, Serejo APM e Morais HÁ. Fatores que provocam resultados falso-negativos nos exames de citologia oncológica: uma revisão integrativa. *Research, Society and Development*, v. 10, n. 10, e361101019079, 2021.
- Paula AC, Souza NG, Prado TC e Ribeiro AA. Indicadores do monitoramento interno da qualidade dos exames citopatológicos do Laboratório Clínico da Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC-GO). *RBAC.* 2017;49(2):200-5.
- Macios A, Komerska K and Nowakowski A. Reasons for truly negative cytology reports preceding the diagnoses of invasive cervical cancer. Results of a false-negative cytology audit in Polish Cervical Cancer Screening Programme. *Cancer Med.* 2023 Jun; 12(12): 13800-13810.
- Etlinger D, Pereira SMM, Sakai YI, Yamamoto LSU, Iglezias SD, Basso MC e Loreto CD. Análise das discordâncias diagnósticas dos exames citopatológicos do Programa de Monitoramento Externo da Qualidade no Estado de São Paulo, Brasil, 2000-2010. *Revista Brasileira de Cancerologia.* 2012;58(3):481-488.
- BRASIL. Portaria nº 3.388, de 30 de dezembro de 2013. Institui a Qualificação Nacional em Citopatologia na prevenção do câncer do colo do útero (QualiCito), no âmbito da Rede de Atenção à Saúde das Pessoas com Doenças Crônicas. *Diário Oficial [da República Federativa do Brasil]*. Brasília (DF); 2013 December 13.
- R Core Team (2023). *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. <<https://www.R-project.org/>>.
- Machado EP, Alves MBM, Irie MMT, Zrzebiela FF, Reche PM e Borato DCK. Controle interno da qualidade em citopatologia: o dilema da subjetividade. *RBAC.* 2018;50(3):244-9
- Araújo MLC Jr, Santana DA, Almeida LB, Quintana SBS, Silva GRF and Fonseca RCSP. Quality in cytopathology: an analysis of the internal quality monitoring indicators of the Instituto Nacional de Câncer. *J Bras Patol Med Lab*, v. 51, n. 2, p. 102-107, April 2015.
- Koonmee S, Bychkov A, Shuangshoti S, Bhumichitra K, Himakhun W, Karalak, et al. A False-Negative Rate of Papanicolaou Testing: A National Survey from the Thai Society of Cytology. *Acta Cytol.* 2017;61(6):434-440. doi: 10.1159/000478770. Epub 2017 Jul 25.
- Kattoor J and Kamal MM. The gray zone squamous lesions: ASC-US / ASC-H. *Cytojournal.* 2022; 19:30. Published online 2022Apr30.
- Nayar R, Wilbur DC. Sistema Bethesda para Relato de Citologia Cervical. Definições, Critérios e Notas Explicativas. 3ªed. São Paulo: Livraria Livromed, 2018.
- Lin M, Narkcham S, Jones A, Arnylagos D, DiPietro B, Okafor O, et al. False-negative Papanicolaou tests in women with biopsy-proven invasive endocervical adenocarcinoma/adenocarcinoma in situ: a retrospective analysis with assessment of interobserver agreement. *J Am Soc Cytopathol.* 2022 Jan-Feb;11(1):3-12.
- Tobias AHG, Amaral RG, Diniz EM and Carneiro CM. Quality Indicators of Cervical Cytopathology Tests in the Public Service in Brazil. *RBGO Gynecology and Obstetrics Vol.* 38 No. 2/2016.
- Bortolon PC, Silva MAF, Corrêa FM, Dias MBK, Knupp VMAO, Assis M e Claro IB - Avaliação da Qualidade dos Laboratórios de Citopatologia do Colo do Útero no Brasil. *Revista Brasileira de Cancerologia* 2012; 58(3):435-44.
- Song T, Seong SJ, Lee SK, Kim BR, Ju W, Kim KH, et al. Searching for an ideal cervical cancer screening model to reduce false-negative errors in a country with high prevalence of cervical cancer. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 40:2,240-246, 2020.
- Macios A, Komerska K and Nowakowski A. Reasons for truly negative cytology reports preceding the diagnoses of invasive cervical cancer. Results of a false-negative cytology audit in Polish Cervical Cancer Screening Programme. *Cancer Med.* 2023 Jun; 12(12): 13800-13810.
- Public Health England. Research and analysis: Audit report. Accessed October 10, 2022. <https://www.gov.uk/government/publications/cervical-screening-invasive-cervical-cancer-audit-2013-to-2016/audit-report#audit-findings>
- Macios A and Nowakowski A. False Negative Results in Cervical Cancer Screening. Risks, Reasons and Implications for Clinical Practice and Public Health. *Diagnostics.* June 2022,12,1508. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/diagnostics12061508> - <https://www.mdpi.com/journal/diagnostics>.
- Cardoso Filho LI, Tavares SBN, Siqueira MLB, Passos EN, Araújo NLAS, Martins JMA, et al. Internal quality control indicators in cervical cytopathology of a university laboratory. *Cytopathology.* 2018 Aug;29(4):355-360. doi: 10.1111/cyt.12571. Epub 2018 Jun 12.

25. Ma DY, Dong Y, Feng H, Wang TT, Zhao J. Analysis of factors influencing the false-negative diagnosis of cervical/vaginal liquid based cytology. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*. 2020 Aug 8;49(8):806-811.
26. Almeida LMR e Moreira MR. Análise comparativa dos resultados de exames colpocitológicos realizados em Governador Valadares-MG com aqueles realizados no país, região sudeste e Minas Gerais. *RBAC*. 2019;51(4):306-14.
27. Rocha VSO, Malfacini SS, Gomes AM e Rocha CRM. External Quality Monitoring of the Cervical Cytopathological Exams in the Rio de Janeiro City. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2018;40:338-346.
28. Costa COM, Melo CMS, Lima ES, Cuha JCR, Serejo APM e Morais HA. Fatores que provocam resultados falso-negativos nos exames de citologia oncológica: uma revisão integrativa. *Research, Society and Development*, v. 10, n. 10, e361101019079, 2021.
29. Teixeira JC, Vale DB, Discacciati MG, Campos CS, Bragança JF e Zeferino LC. Cervical Cancer Screening with DNA-HPV Testing and Precancerous Lesions Detection: A Brazilian Population-based Demonstration Study. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2023;45(1):21-30.
30. BRASIL, . Ministério da Saúde lança estratégia nacional para prevenção e eliminação do câncer do colo do útero. Publicado em 22/03/2023. Disponível em: <https://shorturl.at/motB7>

Perfil de casos de intoxicação por naftalina atendidos no Centro de Informação Toxicológica do Rio Grande do Sul (CIT-RS) entre os anos de 2005 e 2023

Profile of cases of mothball poisoning attended at the Centro de Informação Toxicológica do Rio Grande do Sul (CIT-RS) between 2005 and 2023

Sabrina Nunes do Nascimento¹, Rafael Velasques Michel¹, Bruno Pereira dos Santos², Bruna Telles Scola¹, Juliana Pontes da Rosa¹, Viviane Cristina Sebben¹

¹ Secretaria Estadual da Saúde do Rio Grande do Sul, Centro de Informação Toxicológica do Rio Grande do Sul (CIT-RS). Porto Alegre, RS, Brasil.

² Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde. Porto Alegre, RS, Brasil.

Resumo

Introdução: A intoxicação por naftalina, acidental ou intencional, é um problema de saúde relevante, especialmente em crianças, sobretudo pela fácil disponibilidade deste produto. Indivíduos que apresentam deficiência da enzima glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) podem apresentar um quadro grave de intoxicação, incluindo metemoglobinemia e anemia hemolítica. **Objetivo:** Caracterizar o perfil de casos de intoxicação por naftalina atendidos pelo Centro de Informação Toxicológica do Rio Grande do Sul (CIT-RS), de forma a contribuir com a avaliação da gravidade de casos envolvendo a exposição acidental ou intencional a este xenobiótico e avaliação da conduta clínica mais apropriada para esse tipo de intoxicação, visto que a verdadeira composição dos produtos comerciais, muitas vezes, é desconhecida. **Métodos:** Estudo descritivo e retrospectivo, utilizando-se informações de casos de exposição à naftalina do banco de dados do CIT-RS, CIT-online, atendidos de junho de 2005 a outubro de 2023. **Resultados:** Dos 357 casos atendidos, a maioria foi em crianças (1 a 4 anos) (58,0%). Os sintomas envolveram, na maioria dos pacientes (53,5%), o trato gastrointestinal. Apenas um paciente evoluiu para óbito, possivelmente por possuir deficiência da enzima glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD). A quantidade de naftalina a que os pacientes foram expostos foi de apenas uma unidade (bolinha) para a maioria dos casos (43,9%). **Conclusão:** Mesmo quando o paciente ingeriu uma quantidade de naftalina acima da dose considerada letal, as manifestações clínicas foram leves, sem complicações. A intoxicação por naftalina parece ser preocupante em pacientes com deficiência da enzima G6PD.

Palavras-chave: Deficiência de Glucose-6-fosfato Desidrogenase. Anemia Hemolítica. Toxicologia.

Abstract

Introduction: Naphtalene poisoning, whether accidental or intentional, is a relevant health problem, especially in children, due to the easy availability of this product. Individuals with deficiency in the enzyme glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) may experience severe intoxication, including methemoglobinemia and hemolytic anemia. **Objective:** To characterize the profile of cases of mothball poisoning attended by the Centro de Informação Toxicológica do Rio Grande do Sul (CIT-RS), in order to contribute to the assessment of the severity of cases involving accidental or intentional exposure to this xenobiotic and assessment of conduct most appropriate clinic for this type of intoxication, since the true composition of commercial products is often unknown. **Methods:** This was a descriptive and retrospective study, using data of exposure cases to naphtalene from CIT-RS database, CITonline, attended from June 2005 to October 2023. **Results:** Among 357 cases attended, the majority was children (1 to 4 years old) (58.0%). Symptoms involved, in the majority of patients (53.5%), the gastrointestinal tract. Only one patient died, possibly due to deficiency of the enzyme glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD). The amount of mothballs to which patients were exposed was just one unit (ball) for the majority of recorded cases (43.9%). **Conclusion:** Even when the patient ingested an amount of mothballs above the dose considered lethal, the clinical manifestations were mild, without complications. Naphtalene poisoning appears to be a concern in patients with G6PD enzyme deficiency.

Keywords: Glucosephosphate Dehydrogenase Deficiency. Anemia, Hemolytic. Toxicology.

Correspondência

Sabrina Nunes do Nascimento

E-mail: sabrina-nascimento@saude.rs.gov.br

Recebido em 01/03/2024 | Aprovado em 25/03/2024 | DOI: 10.21877/2448-3877.202400171

INTRODUÇÃO

O naftaleno ($C_{10}H_8$), um hidrocarboneto policíclico aromático comercialmente conhecido como naftalina (em “bolinhas” ou “pastilhas”), é um produto químico comumente utilizado nas residências como desodorizante e para proteger as roupas contra insetos, especialmente traças. Apesar de alguns produtos comerciais reportarem na sua embalagem que as pastilhas/bolinhas contêm 100% de naftalina (naftaleno), outros compostos, como paradiclorobenzeno (PDB), também podem estar presentes na sua composição. No entanto, o fato da composição nem sempre estar disponível na embalagem da naftalina dificulta a identificação do ingrediente ativo. A aparência física é igual para todos: geralmente, são sólidos cristalinos brancos.⁽¹⁻⁴⁾

A exposição à naftalina, seja intencional ou acidental, tem sido reportada através da ingestão, contato dérmico ou inalatório.⁽⁵⁾ A intoxicação por naftalina é um problema de saúde relevante, especialmente em crianças, devido à fácil disponibilidade deste produto, encontrado em supermercados, por um baixo preço, além de a sua presença ser disseminada nas residências brasileiras. O PDB e o naftaleno diferem quanto à toxicidade; enquanto a do naftaleno é atribuída aos seus metabólitos, especialmente o α -naftol, a do PDB não apresenta metabólitos, tendo a sua toxicidade limitada.^(6,7)

Apesar de o naftaleno ser rapidamente absorvido após exposição e, uma vez na circulação sistêmica, possuir a capacidade de resultar em toxicidade em diferentes órgãos e sistemas, de forma geral a intoxicação apresenta, a princípio, alterações consideradas leves. Dentre as principais manifestações clínicas, pode-se citar náusea, vômitos, diarreia, dor abdominal, cefaleia, confusão mental, transpiração intensa, febre, taquicardia, taquipneia e agitação.^(2,5,7,8)

Embora raros os efeitos graves como hemólise e metemoglobinemia podem ocorrer após exposição ao naftaleno, devido ao estresse oxidativo, através da geração de espécies reativas pelo metabólito α -naftol (Figura 1). Quando os eritrócitos são expostos a agentes oxidantes, os átomos de ferro são oxidados, passando do estado ferroso normal (Fe^{2+}) para o estado férrico (Fe^{3+}), produzindo a metemoglobina. Altos níveis de metemoglobina prejudicam gravemente a

oxigenação dos tecidos, resultando em significativa hipóxia tecidual.^(9,10) Quando ocorre hemólise ou metemoglobinemia, os sinais e sintomas resultantes, incluindo fraqueza, taquicardia, falta de ar e alterações mentais, podem surgir de 3 a 5 dias após a exposição devido à taxa lenta de metabolismo do naftaleno aos seus metabólitos oxidativos. Por isso, é importante acompanhar o paciente intoxicado durante esse período. A hemólise intravascular aguda pode ocorrer particularmente em indivíduos que apresentam deficiência da enzima glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD).^(2,6,11,12)

O objetivo deste estudo é caracterizar o perfil de casos de intoxicação por naftalina atendidos pelo Centro de Informação Toxicológica do Rio Grande do Sul (CIT-RS), divisão do Centro Estadual de Vigilância em Saúde (CEVS) vinculado à Secretaria de Estado da Saúde do Rio Grande do Sul, de forma a contribuir com a avaliação da gravidade de casos envolvendo a exposição acidental ou intencional a este xenobiótico e avaliação da conduta clínica mais apropriada para esse tipo de intoxicação, visto que a verdadeira composição dos produtos comerciais, muitas vezes, é desconhecida.

MÉTODOS

Este estudo descritivo e retrospectivo foi realizado utilizando registros de casos de exposição à naftalina atendidos pelo CIT-RS. O atendimento do CIT-RS funciona através de telefone, em sistema de plantão, 24 horas por dia, 7 dias por semana. No atendimento, são registradas informações como: nome, sexo e idade do paciente; circunstância da exposição (acidental ou intencional); dose de exposição; via de exposição; e manifestações clínicas apresentados pelo paciente. Foram analisados casos envolvendo exposição à naftalina atendidos no período de junho de 2005 a outubro de 2023. Os dados dos atendimentos realizados estavam disponíveis no sistema online de dados do CIT-RS, o CIT-online. No geral, foram avaliados todos os atendimentos associados à naftalina, em humanos, no referido período.

Os dados foram organizados e tabulados utilizando o Microsoft Excel (2007), de acordo com as seguintes variáveis: sexo, idade, circunstância da exposição, via de exposição, quantidade do agente tóxico, manifestações clínicas e gravidade do caso.

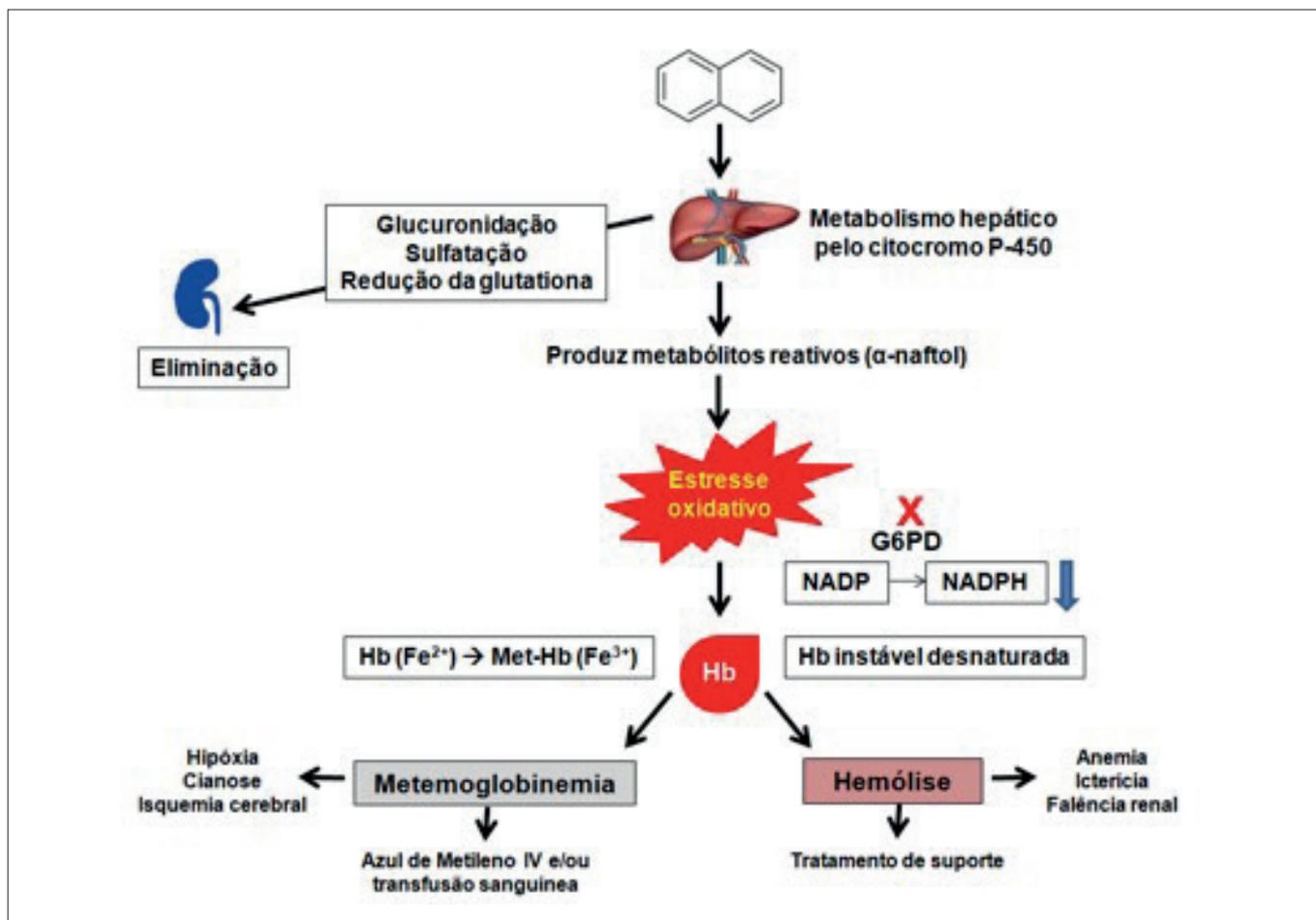


Figura 1

Fisiopatologia do naftaleno.⁽¹³⁾

RESULTADOS

No período de junho de 2005 a outubro de 2023, foram registrados 409.760 casos de exposição humana a agentes tóxicos atendidos pelo CIT-RS. Destes, 7.011 (1,7%) foram relacionados a pesticidas de uso doméstico, sendo 1.424 associados à exposição à naftalina e, destes, 357 associados a possíveis sintomas. Em média, foram registrados 19 casos por ano no período de estudo.

Dos 357 casos de naftalina avaliados, 180 (50,4%) eram do sexo feminino e 175 (49,6%) do sexo masculino, enquanto que para dois pacientes atendidos o sexo não foi registrado (Tabela 1). A via oral (ingestão) foi a via de exposição envolvida na maioria dos casos atendidos (299; 83,7%), seguida da via inalatória (39; 10,9%), via dérmica (7; 2,0%), via intranasal (4; 1,1%) e apenas 1 caso envolveu a via ocular.

Tabela 1

Frequência dos parâmetros epidemiológicos dos casos de intoxicação por naftalina atendidos pelo CIT-RS, de 2005 a 2023.

Parâmetros	N	%
Sexo		
Feminino	180	50,4
Masculino	175	49,6
Faixa etária (anos)		
< 1	11	3,1
1-4	207	58,0
5-10	27	7,6
11-19	25	7,0
20-30	32	8,9
31-60	43	12,0
> 60	8	2,2
Circunstância		
Acidente ambiental	1	0,3
Acidente coletivo	3	0,8
Acidente individual	282	79,0
Acidente ocupacional	5	1,4
Ignorada	5	1,4
Tentativa de suicídio	47	13,2
Uso indevido	8	2,2
Violência/homicídio	1	0,3
Abuso	3	0,8
Evolução		
Cura	40	1,1
Cura suposta	200	56,0
Ignorada	114	32,0
Óbito	1	0,3
Cura com seqüela	1	0,3

Conforme demonstrado na Tabela 1, a maior ocorrência de casos de intoxicação por naftalina atendidos foi observada em crianças de 1 a 4 anos (207; 58,0%). As ocorrências foram divididas em nove circunstâncias, no que tange à causa da exposição, sendo acidental (acidente individual) na maioria dos casos estudados (282; 79,0%) e por tentativa de suicídio em 47 casos (13,2%). Dentre os casos envolvendo tentativa de suicídio, em 28 casos (58,3%) houve a ingestão concomitante de outros agentes, especialmente medicamentos (como benzodiazepínicos, antidepressivos e analgésicos), álcool e pesticidas de uso agrícola. A faixa etária dos pacientes que tiveram a exposição à naftalina por tentativa de suicídio foi de 13 a 83 anos (média \pm desvio padrão: 29,0 \pm 16,5 anos).

Dentre os casos por tentativa de suicídio, apenas um paciente evoluiu para óbito: trata-se de um homem, de 47 anos de idade, que apresentava depressão e realizou tentativa de suicídio ingerindo três bolinhas de naftalina. O paciente iniciou com quadro de icterícia, hepatoesplenomegalia e

púrpura. Chegou ao hospital com quadro respiratório grave, necessitando de ventilação mecânica. Dez dias após, apresentou gengivorragia. Os resultados dos exames laboratoriais indicavam anemia intensa (Hb= 6,8g/dL), diminuição do hematócrito (Hct= 19%) e uremia (106mg/dL).

Quanto à evolução dos pacientes, 40 (1,1%) evoluíram para cura e 200 (56,0%) supostamente para cura. Nesta última classificação, considerou-se cura suposta os casos em que não foi possível contato telefônico para evolução do caso ou devido à evasão ou alta hospitalar.

Quanto às manifestações clínicas apresentadas pelos pacientes expostos à naftalina, os sinais e sintomas mais reportados, observados em 191 casos (53,5%) foram associados ao trato gastrointestinal, incluindo: náusea, vômitos, diarreia, dor e distensão abdominal (Figura 2). Sintomas envolvendo o Sistema Nervoso Central (SNC) foram relatados, havendo 33 pacientes (9,2%) apresentando cefaleia, tontura/vertigem e confusão mental. A terceira manifestação mais prevalente foi sonolência (26; 7,3%). Também foram registrados: febre (14; 3,9%); dispneia (11; 3,1%); hipertensão/taquicardia (9; 2,5%); efeitos oculares (dor, ardência, irritação, secreção e cegueira) (9; 2,5%); agitação (9; 2,5%); prostração (8; 2,2%) e dor epigástrica (8; 2,2%). Outros sintomas registrados foram: dor/ardência/sangramento em cavidade oral (6; 1,7%); alterações hematológicas (6; 1,4%); eritema (5; 1,4%); palidez (5; 1,4%); sialorreia (4; 1,1%); dor retroesternal (4; 1,1%); e letargia (4; 1,1%). Cinquenta e um pacientes (14,3%) permaneceram assintomáticos após a exposição à naftalina.

A informação sobre a quantidade de naftalina à qual os indivíduos foram expostos não estava disponível para todos os casos, principalmente porque a maioria dos pacientes atendidos era de crianças e os pais alegaram não terem visto a quantidade ingerida ou inserida no nariz. A quantidade de naftalina foi de apenas uma unidade (bolinha) para a maioria dos casos registrados: 157 pacientes (43,9%). Por outro lado, as maiores quantidades registradas foram de 24 bolinhas e de meio pacote, em indivíduos de 24 e 17 anos, respectivamente; em ambos os casos, a ingestão de naftalina ocorreu por tentativa de suicídio. O paciente que ingeriu meio pacote também fez uso de captopril e apresentou sintomas gastrointestinais e neurológicos, tendo evoluído supostamente para cura. O outro paciente apresentou apenas sonolência como sintoma e evoluiu para suposta cura.

Para avaliar a gravidade dos casos de exposição à naftalina atendidos pelo CIT-RS, utilizou-se a escala Poisoning Severity Score (PSI) da Organização Mundial da Saúde (OMS), que se trata de uma escala padronizada para classificar a gravidade

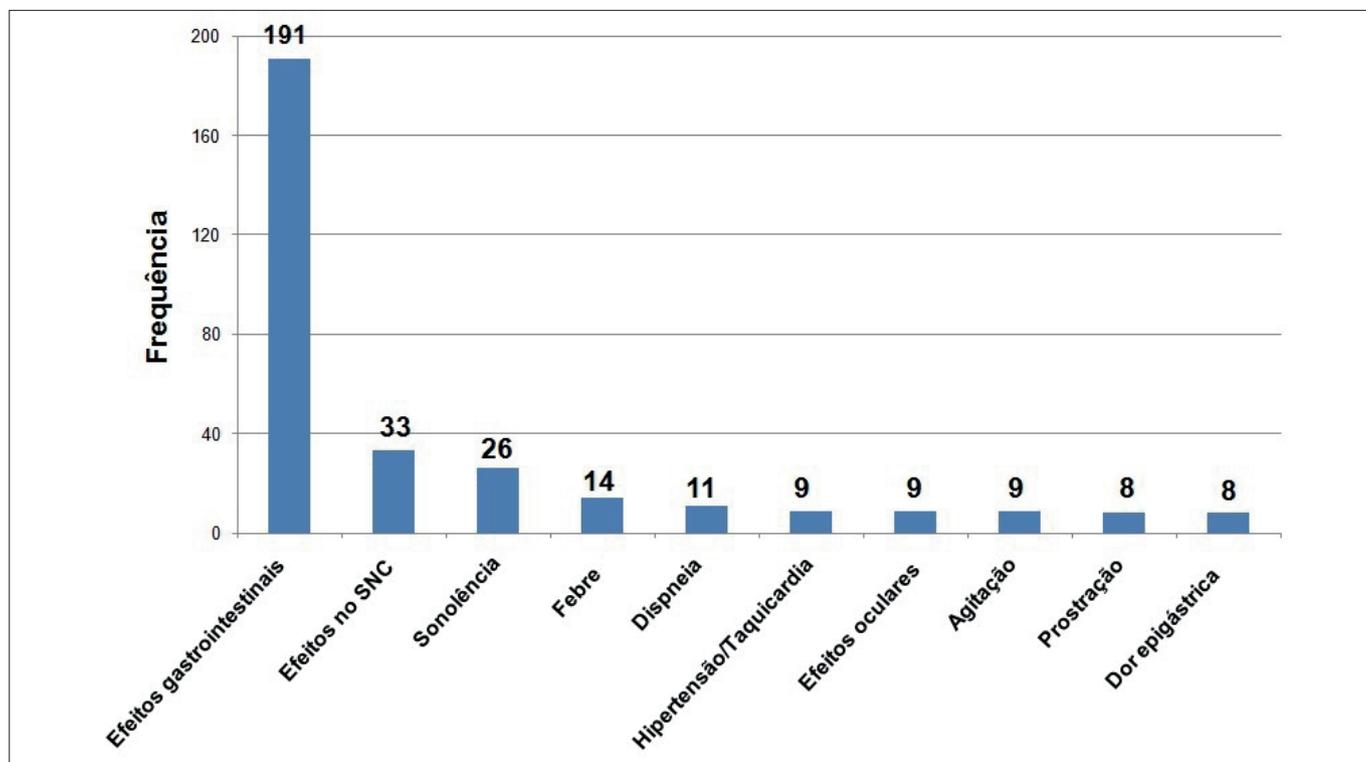


Figura 2

Principais sinais e sintomas apresentados pelos pacientes expostos à naftalina atendidos pelo CIT-RS, no período de 2005 a 2023.

da intoxicação.⁽¹⁴⁾ Dos 357 casos estudados: 51 casos (14,3%) receberam classificação 0, pois não apresentaram qualquer sinal ou sintoma associado à intoxicação por naftalina; 300 casos (84,0%) receberam escore de 1, ou seja, apresentaram gravidade leve, transitória e/ou os sintomas resolveram-se espontaneamente; 5 casos (1,4%) receberam escore 2, isto é, de gravidade moderada (sintomas pronunciados ou prolongados); nenhum caso recebeu escore de 3 (toxicidade severa) e apenas um caso recebeu escore de 4 (fatal).

DISCUSSÃO

Neste estudo, a maioria dos casos de exposição à naftalina foi observada em crianças, especialmente na faixa etária abaixo de 5 anos (1 a 4 anos; 58%), que pode ser explicado pelo uso e disponibilidade da naftalina nas residências. Além disso, crianças dessa faixa etária estão no início do desenvolvimento motor são bastante curiosas e têm o hábito de levar objetos à boca. De fato, a ingestão de substâncias nocivas está entre as causas mais comuns de lesões em crianças com menos de 6 anos de idade.^(15,16) O mesmo perfil foi observado

pelo Centro de Informação e Assistência Toxicológica de Santa Catarina (CIATOX-SC), que registrou 76,3% dos casos de intoxicação por naftalina atendidos, no período de 2003 a 2010, na faixa etária de 1 a 4 anos.⁽¹²⁾ A segunda faixa etária com maior prevalência de atendimentos em nosso estudo foi de 20 a 30 anos, sendo, nesses casos, a intoxicação por naftalina causada por uso intencional para tentar suicídio. Tais achados vão ao encontro dos dados de intoxicação por naftaleno observados na população do Irã.⁽⁵⁾

Um problema potencial nos casos de intoxicação com naftalina é determinar a dose ingerida. Normalmente, as pastilhas/balas de naftalina pesam entre 2 a 5 gramas. A dose letal tóxica estimada do naftaleno é de 5 a 15 gramas para adultos e de 2 a 3 gramas para crianças, ou seja, a ingestão de apenas uma unidade de naftalina por crianças já seria potencialmente fatal.^(5,17) Contudo, nossos resultados demonstraram, de forma geral, que os casos envolvendo intoxicação por naftalina apresentaram uma boa evolução, inclusive em pacientes que ingeriram doses maiores do que a dose letal reportada na literatura. Um fato que pode explicar tal achado é que a composição dos produtos

comerciais de naftalina não seja exatamente de naftaleno a 100%, conforme reportado nas embalagens, uma vez que outros produtos menos tóxicos, como o PDB, podem estar presentes.⁽¹⁾ De fato, o PDB é muito menos tóxico do que o naftaleno: a ingestão de até 20 gramas do composto pode ser bem tolerada em adultos.⁽¹⁸⁾

Em sua maioria, os pacientes demonstraram-se estáveis, assintomáticos e sem alterações laboratoriais, tendo uma boa evolução. Ademais, a maioria dos pacientes avaliados apresentou efeitos gastrointestinais, como náusea, vômitos, diarreia, dor e distensão abdominal, além de cefaleia, tontura/vertigem e confusão mental, corroborando com o que é reportado na literatura como efeitos tóxicos mais comumente associados à intoxicação por naftalina.^(6,11,17) Um achado interessante foi a sonolência como um dos sintomas mais reportados em nosso estudo. Em 6 dos 26 casos que apresentaram este sintoma, no entanto, houve ingestão concomitante de outros compostos, especialmente medicamentos psicotrópicos em tentativas de suicídio. Em 4 destes casos, tratava-se de coingesta de benzodiazepínicos (clonazepam e alprazolam), o que pode explicar a sonolência observada. A maioria dos pacientes, por permanecerem assintomáticos, recebeu alta em um período menor que 3 dias, o que dificulta o acompanhamento destes pacientes quanto ao risco de desenvolvimento de hemólise.

Existem fatores genéticos e de desenvolvimento que tornam alguns indivíduos mais suscetíveis aos efeitos da naftalina. Em condições normais, há múltiplos mecanismos nos eritrócitos capazes de prevenir a toxicidade induzida pelo estresse oxidativo. O efeito protetor mais importante é via geração de NADPH reduzido, o qual é utilizado para manter os estoques adequados de glutatona reduzida para prevenir a hemólise causada pelo estresse oxidativo. Indivíduos que apresentam deficiência da enzima G6PD não produzem NADPH suficientemente. Por isso, tais indivíduos têm níveis mais baixos de glutatona e estão, conseqüentemente, em maior risco de sofrerem hemólise e metemoglobinemia após exposição à naftalina.⁽⁹⁾ Nesses casos, pode haver anemia, leucocitose, febre, hematúria, icterícia e disfunção hepática e renal.^(8,10) Em pacientes com deficiência da enzima G6PD, apenas 250 a 500 gramas de naftalina já representa quantidade suficiente para causar hemólise.⁽¹⁸⁾ Uma vez que a determinação da atividade da G6PD não faz parte do rol de exames de rotina da maioria dos laboratórios de análises clínicas e a deficiência dessa enzima pode ser desconhecida em indivíduos intoxicados por naftalina, o ideal é acompanhar o paciente por até 5 dias.^(2,6,11,12) Dos casos avaliados

em nosso estudo, apenas um paciente era conhecidamente deficiente em G6PD. Trata-se de uma criança, sexo masculino, 3 anos de idade, que ingeriu cerca de 5 unidades de naftalina, em acidente individual. Na admissão, o paciente apresentava agitação, náusea e vômitos. No segundo dia, a criança apresentava níveis baixos de hemoglobina (3,0g/dL). Clinicamente, a criança apresentava confusão e palidez. Três dias após a exposição, o paciente evoluiu para um quadro estável, tendo tido alta da unidade de tratamento intensivo (UTI) e recebendo terapia com vitamina C.

A deficiência de G6PD é detectada na triagem neonatal ampliada, popularmente conhecido como teste do pezinho ampliado. Em 2018, a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC) no Sistema Único de Saúde emitiu parecer desfavorável à inclusão do parâmetro nos testes obrigatórios do Sistema Único de Saúde (SUS). Em que pese, por força de lei local, o Distrito Federal tenha incluído a pesquisa da deficiência da G6PD no teste do pezinho oferecido pelo sistema público de saúde, o relatório da CONITEC aponta que esta melhoria usa muitos recursos e não oferece diferencial na clínica. Ademais, a dosagem de G6PD está incorporada no SUS, nas modalidades ambulatorial e hospitalar, sendo seu ressarcimento sem limitações.⁽¹⁹⁾ Diante deste cenário, faz-se necessário que os laboratórios de análises clínicas vinculados aos serviços de atendimento médico possuam disponibilidade de oferta deste teste, mesmo através de um serviço de apoio, principalmente nos casos em que a sintomatologia advinda das intoxicações por naftaleno assim o sugerirem, como diagnóstico diferencial. Além disso, é imprescindível que os Centros de Informação e Assistência Toxicológica questionem o médico e/ou profissional de saúde no momento do atendimento de casos de intoxicação por naftalina quanto à possibilidade ou confirmação de deficiência de G6PD pelo paciente intoxicado. Em caso positivo, o paciente apresenta potencial para desenvolver hemólise ou metemoglobinemia, devendo a conduta clínica ser direcionada para estas situações. Em caso negativo, o paciente pode receber alta em um curto período de tempo, não necessitando ser acompanhado por até 5 dias, evitando o uso prolongado desnecessário de leito no SUS.

De acordo com a base de dados de Toxicologia Clínica TOXBASE.org, o naftaleno é considerado uma substância altamente tóxica que pode levar à hemólise intravascular e à hemoglobinúria.⁽⁶⁾ Não existe antídoto específico para a intoxicação por naftaleno e não há guias específicos com informações sobre o manejo clínico de pacientes intoxicados.^(7,11) As recomendações do TOXBASE.org em casos de

intoxicação por ingestão de naftaleno incluem: controle de sinais vitais, descontaminação gástrica (embora o seu benefício não seja totalmente estabelecido), realização de exames laboratoriais (testes de função renal e hepática, eletrólitos, hemograma completo, dosagem de metemoglobinemia e gasometria em casos de rebaixamento do nível de consciência, baixa saturação de oxigênio e/ou distúrbio metabólico identificado), manejo de distúrbios hidroeletrólíticos e de lesão renal aguda, se presentes. É relevante destacar que, na presença de metemoglobinemia, a oximetria de pulso não é um parâmetro confiável para a mensuração da saturação de oxigênio. Em indivíduos que apresentam sintomas compatíveis com o quadro de metemoglobinemia, a oxigenoterapia de alto fluxo, como também a avaliação da concentração de metemoglobinemia tornam-se urgentes. No entanto, se tal avaliação não estiver disponível, deve-se administrar azul de metileno (cloreto de metiltionina), com a dose variando conforme a idade do paciente e a gravidade do caso. A transfusão de sangue e a exsanguineotransfusão devem ser consideradas em casos específicos, como naqueles em que há resposta ineficaz ao tratamento com azul de metileno. Em situações de contato inalatório ou dérmico com o naftaleno, deve-se afastar o indivíduo do ambiente de exposição e realizar a descontaminação externa. Nestes casos, na presença de sinais ou sintomas sistêmicos, torna-se necessária uma avaliação mais acurada. Já em casos de contato ocular, deve ser realizada irrigação local abundante e solicitada avaliação de um oftalmologista, visto que há risco de danos à córnea.⁽⁶⁾

A via inalatória foi a via de exposição envolvida em cinco casos envolvendo crianças com menos de 1 ano até 4 anos. Em um desses casos, a exposição à naftalina levou à anemia hemolítica em uma criança de 10 meses do sexo masculino. Após investigação, comprovou-se que o bebê era exposto cronicamente ao composto desde os dois meses de idade no estabelecimento da sua responsável, de 20m², onde eram armazenados 2kg de naftalina. A criança também apresentou sintomas neurológicos, e recebeu transfusão sanguínea para tratar a anemia. À evolução, o paciente se apresentava melhor. Não foi confirmado se a criança era portadora de deficiência de G6PD.

Este trabalho teve algumas limitações, pois nem todas as variáveis avaliadas estavam disponíveis para todos os pacientes estudados. O estudo foi realizado retrospectivamente; logo, é possível que nem todos os dados médicos tenham sido repassados ou anotados nos casos dos pacientes registrados no sistema CIT-online do CIT-RS.

De uma maneira geral, nossos resultados demonstraram que mesmo em casos em que o paciente ingeriu uma quantidade de naftalina acima da dose considerada letal, a manifestação clínica foi leve, sem complicações. Uma hipótese para tal achado é a real composição da naftalina, já que pode não haver 100% de naftaleno. Ademais, é de extrema importância que seja questionado sobre a possibilidade da deficiência de G6PD no atendimento de um paciente com suspeita de intoxicação por naftaleno. Tendo em vista que o teste para deficiência de G6PD não é rotina nos exames de triagem neonatal, concluímos ser de suma importância a análise laboratorial de casos específicos, como em pacientes que apresentaram hiperbilirrubinemia neonatal, ou então quando a ingestão de naftalina e quadro clínico forem associados à fadiga, dor nas costas e abdominal, colúria e icterícia, pois esses pacientes têm maior risco de sofrerem hemólise e metemoglobinemia. Nesse sentido, diante do perfil de casos atendidos pelo CIT-RS, e também considerando o perfil semelhante de atendimentos realizados pelo CIATOX-SC,⁽¹²⁾ nosso grupo sugere a realização de estudos similares nas bases de dados dos demais centros de assistência e informação toxicológica do Brasil, servindo como uma base sólida para a toxicovigilância e até mesmo a elaboração de uma metanálise. Tal iniciativa pode auxiliar no desenvolvimento de protocolos de atendimento em casos de intoxicação por naftaleno mais condizentes com a realidade brasileira.

REFERÊNCIAS

1. Bates H. Mothball poisoning. *Emergency Nurse*, v.10, n. 2, p. 24-8, 2002.
2. Sillery JJ, Lichenstein R, Barrueto Jr F, Teshome G. Hemolytic anemia induced by ingestion of paradichlorobenzene mothballs. *Pediatric Emergency Care*, v. 25, n. 4, p. 252-254, 2009.
3. Mlynek K, Thusius N, Sola C, Romanowicz M. Long-term consequences of chronic naphthalene poisoning in a patient with a mothball use disorder. *Psychosomatics*, v. 61, n. 1, p. 92-97, 2020.
4. PubChem. Naphtalene. Disponível em: <<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Naphtalene>> Acesso em: janeiro de 2024.
5. Memar H, Evini PET, Seirafi G, Rahimi M. Naphthalene poisoning during a decade: a retrospective clinical study. *Trends in Medical Sciences*, v. 1, n. 3, p. e118974, 2021.
6. TOXBASE.org. Naphtalene (Mothballs naphtalene). [citado 2024 01 22]. Disponível em: <<https://www.toxbase.org/poisons-index-a-z/m-products/mothballs-naphtalene/>> Acesso em: janeiro de 2024.
7. Paiva JHHGL, Junior GBS, Magalhães KN, Cunha BL, Mota SMB, Daher EF, et al. Acute kidney injury following naphthalene poisoning in children. *Nefrologia*, v. 42, n.3, p. 223-362, 2022.
8. Lim HC, Poulouse V, Tan HH. Acute naphthalene poisoning following the non -accidental ingestion of mothballs. *Sigapore Medical Journal*, v. 50, n. 8, p.e298-e301, 2009.
9. Sudakin DL, Stone DL, Power L. Naphthalene mothballs: emerging and recurring issues and their relevance to environmental health. *Current Topics in Toxicology*, v. 7, p. 13-19, 2011.

10. Eskandarani RM, Alghamdi FS. Naphtalene toxicity in a three-year-old child complicated by severe hemolytic anemia and mild methemoglobinemia: a case report. *Journal of Emergency Medicine*, v. 59, n.4, p. e113-e117, 2020.
11. Volney G, Tatusoy M, Yen AC, Karamyan N. Naphtalene toxicity: methemoglobinemia and acute intravascular hemolysis. *Cureus*, v. 10, n. 8, p. 1-6, 2018.
12. Xavier SC. Exposição e intoxicação por naftaleno e paradiclorobenzeno, avaliação da gravidade em uma série de casos [trabalho de conclusão de curso]. Florianópolis: Universidade Federal de Santa Catarina; Faculdade de Medicina; 2011.
13. Pannu AK, Singla V. Naphtalene toxicity in clinical practice. *Current Drug Metabolism*, v. 21, n. 1, p. 63-66, 2020.
14. World Health Organization. Poisoning severity score (PPS) IPCS/EAPCCT; 2024. Disponível em: <https://cdn.who.int/media/docs/default-source/chemical-safety/intox/pss95699a36-61ab-4be6-848f-c1d894d21fbd.pdf?sfvrsn=5750967e_10&download=true> Acesso em: janeiro de 2024.
15. Shannon M. Ingestion of toxic substances by children. *The New England Journal of Medicine*, v. 342, n. 3, p. 186-91, 2000.
16. Costa GG, Miranda WL, Gadelha MAC, Pardal PPO. Mediar e não intoxicar: ocorrências agudas por anti-histamínico em crianças. *Revista Pan-Amazônica de Saúde*, v. 10, p. e201900072 – e-ISSN: 2176-6223, 2019.
17. Uthuman AAA, Jayasinghe CS, Fernando AHN. Acute intravascular hemolysis due to naphthalene toxicity: a case report. *Journal of Medical Case Reports*, v. 13, n.1, p. 91, 2019.
18. Olson K, Anderson I, Benowitz N, Blanc P, Clark R, Keamey T, et al. *Poisoning and drug overdose*, seventh edition. Lange; 2018.
19. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS [internet]. Triagem neonatal para deficiência de enzima desidrogenase de glicose hepática (glicose-6- fosfato desidrogenase, G-6-PD). 2018. Disponível em: <http://antigo-conitec.saude.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_Glicose-6-fosfato_TriagemNeonatal.pdf> Acesso em: janeiro de 2024.

Utilização dos Níveis de Triglicerídeos e da Glicemia Plasmática Média Estimada Usando a Hemoglobina Glicada na Avaliação da Resistência à Insulina: Índice TyHBA1c

Utilization of Triglyceride Levels and Estimated Average Plasma Glucose Using Glycated Hemoglobin in Assessing Insulin Resistance: TyHBA1c index

Luis Jesuino de Oliveira Andrade¹, Luiz Felipe Moreno de Brito², Gabriela Correia Matos de Oliveira³, Luisa Correia Matos de Oliveira⁴, Alcina Maria Vinhaes Bittencourt⁵, Gustavo Magno Baptista⁶, Catharina Peixoto Silva⁷, Luis Matos de Oliveira⁷

¹ Universidade Estadual de Santa Cruz, Colegiado de Medicina – Departamento de Saúde. Ilhéus, BA, Brasil.

² Laboratório de Análises e Pesquisas, Medicina Laboratorial. Itabuna, BA, Brasil.

³ Programa Saúde da Família, PSF. Salvador, BA, Brasil.

⁴ Centro Universitário, SENAI CIMATEC. Salvador, BA, Brasil.

⁵ Universidade Federal da Bahia, Faculdade de Medicina. Salvador, BA, Brasil

⁶ Clínica de Pneumologia, Pneumosofo. Itabuna, BA, Brasil.

⁷ Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Faculdade de Medicina. Salvador, BA – Brasil.

Resumo

Introdução: A resistência à insulina (RI) é um distúrbio metabólico caracterizado pela sensibilidade reduzida aos efeitos fisiológicos da insulina. **Objetivo:** Desenvolver um novo índice para avaliar a RI combinando os níveis de triglicerídeos e a glicemia estimada por meio da hemoglobina glicada (HbA1c). **Método:** Usamos a fórmula do índice de triglicerídeos e níveis de glicose em jejum (TyG), substituindo a glicose em jejum pela glicose média estimada calculada por meio da HbA1c (TyHBA1c). O valor de corte ideal do índice TyHBA1c para estimar a RI foi estabelecido em comparação com o índice HOMA-IR e com o índice TyG, usando uma análise da curva ROC. Um teste kappa ponderado foi usado para estimar a concordância diagnóstica entre o índice TyHBA1c e os índices HOMA-IR e TyG. **Resultados:** O índice TyHBA1c apresentou uma maior correlação com o índice HOMA-IR ($r = 0,273$, $p = 0,000$) em comparação com o índice TyG ($r = -0,617$, $p < 0,000$). A curva ROC mostrou que o valor de corte do índice TyHBA1c para melhor estimar a RI é Ln 4,74 (sensibilidade de 85,0% e especificidade de 95,0%) em comparação com o índice TyG. O teste kappa ponderado revelou concordância moderada entre o índice TyHBA1c e o índice HOMA-IR ($k = 0,45$, $p = 0,006$) e concordância satisfatória entre o índice TyHBA1c e o índice TyG ($k = 0,71$, $p = 0,009$). **Conclusão:** Nossos resultados sugerem que o índice TyHBA1c pode ser mais um mais uma ferramenta na prática clínica para avaliar a RI.

Palavras-chave: Resistência à Insulina; Triglicerídeos; Hemoglobina A Glicada.

Abstract

Introduction: Insulin resistance (IR) is a metabolic disorder characterized by reduced sensitivity to the physiological effects of insulin. **Objective:** To develop a new index to assess IR by combining triglyceride levels and estimated glucose through glycated hemoglobin (HbA1c). **Method:** We used the formula for the triglyceride-glucose index (TyG), replacing fasting glucose with the estimated average glucose calculated through HbA1c (TyHBA1c). The optimal cutoff value for the TyHBA1c index to estimate IR was established in comparison with the HOMA-IR index and the TyG index, using a ROC curve analysis. Weighted kappa test was used to estimate diagnostic agreement between the TyHBA1c index and the HOMA-IR and TyG indices. **Results:** The TyHBA1c index showed a stronger correlation with the HOMA-IR index ($r = 0.273$, $p = 0.000$) compared to the TyG index ($r = -0.617$, $p < 0.000$). The ROC curve showed that the cutoff value for the TyHBA1c index to best estimate IR is Ln 4.74 (sensitivity of 85.0% and specificity of 95.0%) compared to the TyG index. The weighted kappa test revealed moderate agreement between the TyHBA1c index and the HOMA-IR index ($k = 0.45$, $p = 0.006$) and satisfactory agreement between the TyHBA1c index and the TyG index ($k = 0.71$, $p = 0.009$). **Conclusion:** Our results suggest that the TyHBA1c index may be another tool in clinical practice to assess IR.

Keywords: Insulin Resistance; Triglycerides; Glycated Hemoglobin A.

Correspondência

Luis Jesuino de Oliveira Andrade

E-mail: luis_jesuino@yahoo.com.br

Recebido em 20/01/2024 | Aprovado em 07/02/2024 | DOI: 10.21877/2448-3877.202400162

INTRODUÇÃO

A resistência à insulina (RI) é um distúrbio metabólico caracterizado pela sensibilidade reduzida aos efeitos fisiológicos da insulina, levando a uma capacidade comprometida das células em captar glicose da corrente sanguínea.⁽¹⁾ É uma característica fundamental no desenvolvimento de várias doenças, incluindo Diabetes mellitus tipo 2 (DM2), síndrome metabólica e distúrbios cardiovasculares.⁽²⁾ Uma avaliação precisa da resistência à insulina é crucial para o diagnóstico precoce e o manejo eficaz dessas condições.

A RI surge da interação complexa entre fatores genéticos e ambientais. É comumente associada à obesidade, estilo de vida sedentário e hábitos alimentares inadequados. O mecanismo fundamental subjacente à resistência à insulina envolve a via de sinalização prejudicada do receptor de insulina, resultando na diminuição da captação e utilização de glicose por tecidos periféricos, como músculo esquelético e tecido adiposo.⁽³⁾

Observou-se que os triglicerídeos têm um impacto significativo na RI.⁽⁴⁾ Níveis elevados de triglicerídeos contribuem para o acúmulo de ácidos graxos em tecidos não adiposos, especialmente em músculo esquelético e fígado. Essa deposição lipídica ectópica leva à interrupção das vias de sinalização da insulina e agrava ainda mais a RI.⁽⁵⁾

A estimativa da glicemia através da hemoglobina glicada (HbA1c) fornece informações valiosas sobre o controle glicêmico a longo prazo.⁽⁶⁾ A HbA1c reflete os níveis médios de glicose no sangue ao longo dos últimos dois a três meses, tornando-se um marcador importante para monitorar o manejo do diabetes.⁽⁷⁾ Estudos têm demonstrado uma forte associação entre níveis elevados de HbA1c e RI, sugerindo que a HbA1c poderia servir como um substituto confiável para avaliar a RI.⁽⁸⁾

A técnica de “clamp” euglicêmico é considerada padrão de excelência para medir diretamente a sensibilidade à insulina.⁽⁹⁾ O índice *Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance* (HOMA-IR) é uma ferramenta amplamente utilizada para avaliar a RI em indivíduos.⁽¹⁰⁾ Tanto o índice HOMA-IR quanto o “clamp” euglicêmico desempenham papéis cruciais na avaliação da RI e na avaliação de intervenções para melhorar a sensibilidade à insulina.

Recentemente, um novo índice de RI, chamado índice Triglicerídeos-Glicose (TyG), foi proposto como uma ferramenta simples e confiável para a avaliação da RI.⁽¹¹⁾ Vários estudos demonstraram uma forte associação entre o índice TyG e a

RI, bem como sua capacidade de identificar indivíduos com risco de desenvolver diabetes.⁽¹²⁾

O índice TyG leva em consideração os níveis tanto de triglicerídeos quanto de glicose, que são componentes-chave da RI. Níveis elevados de triglicerídeos indicam uma anormalidade no metabolismo lipídico, frequentemente observada em indivíduos com resistência à insulina. Além disso, níveis elevados de glicose refletem um metabolismo glicídico prejudicado, indicando a presença de RI. Ao combinar esses dois parâmetros, o índice TyG fornece uma avaliação abrangente da RI, tornando-o uma ferramenta valiosa para a prática clínica e pesquisa.

O objetivo deste estudo é desenvolver um novo índice de RI que combina as medições de triglicerídeos e glicemia estimada através da HbA1c (índice TyHBA1c). Ao incorporar esses dois parâmetros, temos como objetivo criar uma medida mais abrangente e precisa da RI. Este índice poderia potencialmente melhorar o diagnóstico e o manejo de condições relacionadas à RI.

MATERIAIS E MÉTODOS

O índice HOMA-IR foi calculado usando a seguinte fórmula: $(\text{Insulina em jejum em } \beta\text{U/mL} \times \text{glicose em jejum em mg/dL}) / 415$.⁽¹⁰⁾ De acordo com pesquisas anteriores, um índice HOMA-IR $\geq 3,4$ indica RI, o que representa o limiar ideal para prever o desenvolvimento de diabetes e está alinhado com o método de “clamp” hiperglicêmico-hiperinsulinêmico. Além disso, o índice TyG foi determinado como $\ln[\text{triglicerídeos em jejum (mg/dL)} \times \text{glicose em jejum (mg/dL)} / 2]$, e é expresso em uma escala logarítmica.⁽¹¹⁾ O ponto de referência para identificar a RI é estabelecido em um valor de índice TyG de 4,49.

O índice TyHBA1c foi calculado com base na fórmula do índice TyG, substituindo a glicose em jejum pela glicose média estimada calculada através da HbA1c.

Descrição da Amostra

O estudo foi composto por 200 amostras, cujos dados foram coletados a partir de registros laboratoriais. Os dados demográficos, incluindo sexo, idade, glicose em jejum, níveis de triglicerídeos, níveis de insulina, índice HOMA, índice TyG, HbA1c e glicose média estimada pela HbA1c, foram baseados na disponibilidade de resultados laboratoriais completos.

As avaliações laboratoriais foram realizadas utilizando os seguintes métodos:

- Glicose (soro): Método de química seca / Vitros 7600 / Fusion5.1.
- Hemoglobina glicada (A1c) (sangue total com EDTA): Método de Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE). Ensaio realizado em um Laboratório Certificado pela NGSP (*National Glycohemoglobin Standardization Program*).
- Triglicerídeos (soro): Método de química seca / Vitros 7600 / Fusion5.1.
- Insulina (soro): Método de ensaio de eletroquimioluminescência.

Os controles utilizados e seus respectivos valores de coeficiente de variação analítica (CVa) foram analisados e considerados adequados para o processo analítico que definiu os resultados.

Análise Estatística

Foram utilizadas estatísticas descritivas para resumir as características demográficas. As variáveis contínuas foram expressas como média \pm desvio padrão. A variável categórica (sexo) foi apresentada como frequência e porcentagem.

A correlação entre o índice TyHBA1c e o índice HOMA-IR foi avaliada utilizando o coeficiente de correlação de Pearson.

O valor de corte ideal do índice TyHBA1c para estimar a RI foi estabelecido em comparação com o índice HOMA-IR e o índice TyG, utilizando uma análise de característica operacional do receptor (ROC). A sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivos e negativos verdadeiros, assim como as razões de verossimilhança positiva e negativa do índice TyHBA1c foram determinados.

Um teste kappa ponderado foi utilizado para estimar a concordância diagnóstica entre o índice TyHBA1c e os índices HOMA-IR e TyG. A significância estatística foi estabelecida em $p < 0,05$.

Considerações Éticas

O estudo foi conduzido de acordo com a Declaração de Helsinki. A Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP - Brasil) aprovou o projeto sob o registro número: 2.464.513. Protocolos de confidencialidade e proteção de dados foram estritamente seguidos para garantir a privacidade dos pacientes.

RESULTADOS

Foi avaliado um total de 200 amostras, composto por 126 (63,0%) mulheres e 74 (37,0%) homens, com uma idade média

de $46,56 \pm 18,98$ anos. Em relação ao tamanho da amostra, não houve equivalência numérica entre os sexos. Isso provavelmente se deve ao fato de que as mulheres, estatisticamente, buscam mais serviços médicos e laboratoriais do que os homens. No entanto, a análise isolada dos parâmetros para cada sexo não revelou nenhuma diferença estatisticamente significativa. A RI foi identificada em 64 (32,0%) utilizando o índice HOMA-IR e em 132 (66,0%) utilizando o índice TyG. Os índices HOMA-IR e TyG não apresentaram comportamento semelhante nas amostras avaliadas. As características demográficas estão resumidas no quadro 1.

A associação entre o índice TyHBA1c e o índice HOMA-IR, conforme avaliado pela correlação de Pearson ($r = 0,273$ e $p = 0,000$), foi maior do que a correlação entre o índice TyHBA1c e o índice TyG ($r = -0,617$ e $p < 0,000$) (Quadro 2).

Houve uma associação entre o HBA1c e o índice HOMA-IR, conforme avaliado pela correlação de Pearson ($r = 0,215$ e $p = 0,002$).

A curva ROC mostrou que o melhor valor de corte do índice TyHBA1c, em comparação com o índice HOMA-IR para estimar a resistência à insulina, corresponde a Ln 4,57 (sensibilidade de 50,0% e especificidade de 23,0%) (Figura 1).

A curva ROC mostrou que o melhor valor de corte do índice TyHBA1c, em comparação com o índice TyG para estimar a resistência à insulina, corresponde a Ln 4,74 (sensibilidade de 85,0% e especificidade de 95,0%) (Figura 2).

O teste kappa ponderado revelou concordância moderada entre o índice TyHBA1c e o índice HOMA-IR ($k = 0,45$; $p = 0,006$), e demonstrou concordância satisfatória entre o índice TyHBA1c e o índice TyG ($k = 0,71$; $p = 0,009$).

Quadro 1

Características demográficas

Sexo	Masculino: 74 (37%) Feminino: 126 (63%)
Idade (anos)	46,56 \pm 18,98
HBA1c	5,78 \pm 0,91
Insulina	12,06 \pm 9,12
Glicose em jejum	106,90 \pm 23,24
Glicose média no sangue estimada pela HBA1c	119,26 \pm 25,99
Triglicerídeos	124,84 \pm 66,63
HOMA-IR	3,13 \pm 2,74
Índice TyG	4,64 \pm 0,30
TyHBA1c	4,74 \pm 0,30

Quadro 2

Correlação entre o índice TyHBA1c, o índice HOMA-IR e o índice TyG.

Correlações

HOMA-IR	Correlação de Pearson Sig. (bicaudal) N	1,000 200	,273 ^a ,000 200
TYHBA1c	Correlação de Pearson Sig. (bicaudal) N	,273 ^a ,000 200	1,000 200

^a Significativo ao nível de 0,05

Correlações

TYG-IR	Correlação de Pearson Sig. (bicaudal) N	1,000 200	,617 ^a ,000 200
TYHBA1c	Correlação de Pearson Sig. (bicaudal) N	-,617 ^a ,000 157	1,000 157

^a Significativo ao nível de 0,05

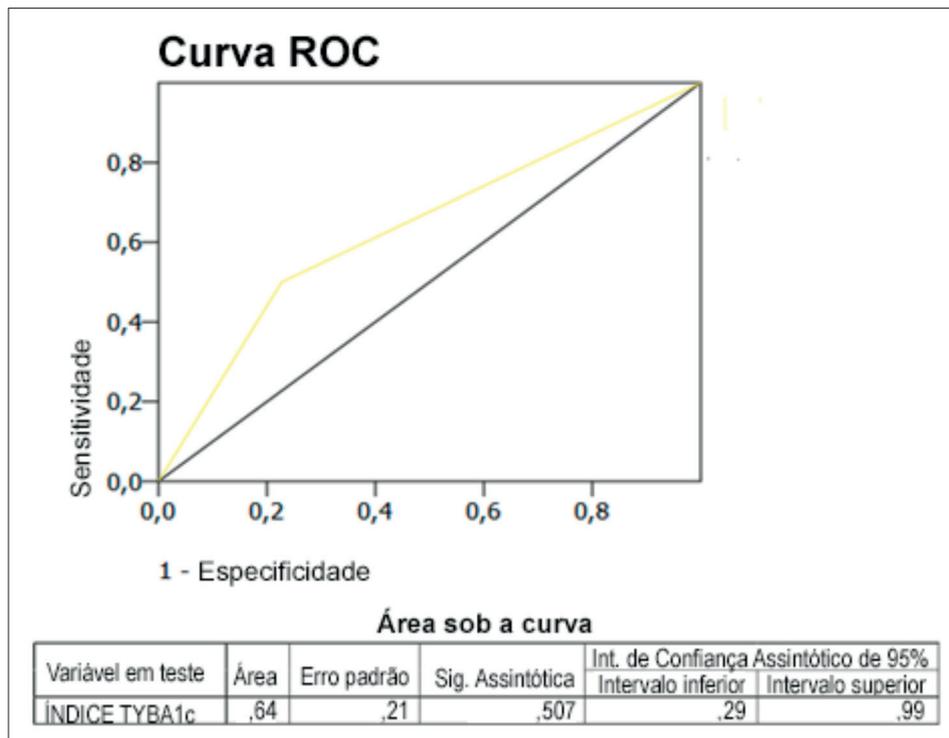
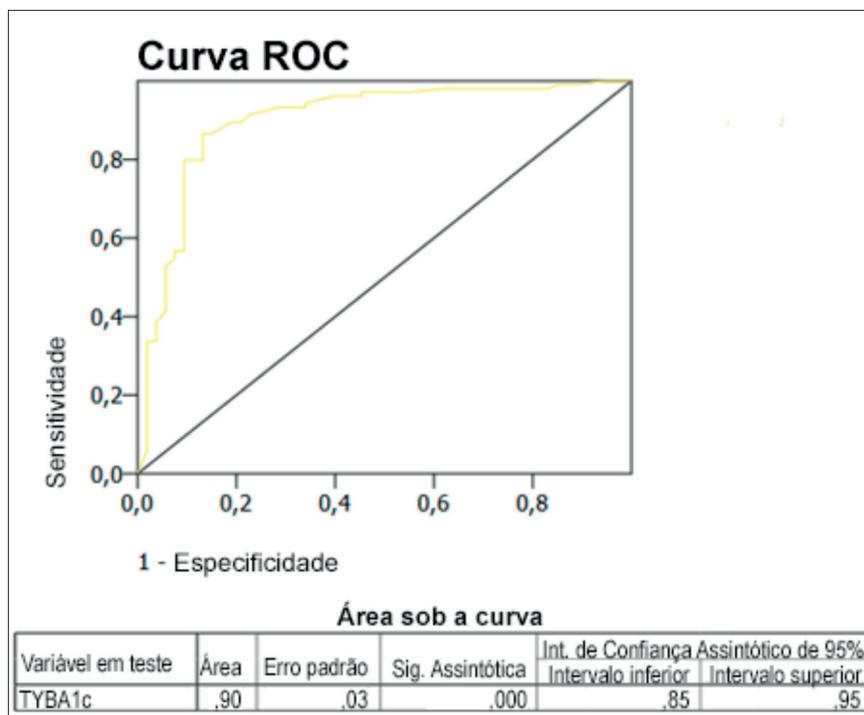


Figura 1

Análise ROC: índice TyHBA1c comparado ao índice HOMA-IR.

**Figura 2**

Análise ROC: índice TyHBA1c comparado ao índice TyG.

DISCUSSÃO

Nosso estudo avaliou se o produto dos níveis de triglicerídeos e a glicose média estimada através do HbA1c pode ser usado como um substituto para o índice TyG na avaliação da resistência à insulina, indicando que o índice HbA1c demonstra alta sensibilidade e especificidade quando comparado ao índice TyG. Em um estudo de pesquisa, sensibilidade refere-se à capacidade de um teste diagnóstico de identificar com precisão indivíduos com a condição de interesse, enquanto especificidade se relaciona à sua capacidade de excluir com precisão indivíduos sem a condição. A sensibilidade representa a taxa de verdadeiros positivos, enquanto a especificidade retrata a taxa de verdadeiros negativos. Esses méritos são cruciais na avaliação da confiabilidade e validade dos testes diagnósticos na prática clínica.⁽¹³⁾

O índice HOMA-IR, amplamente utilizado, apresenta alta sensibilidade e especificidade na estimativa do risco de resistência à insulina quando comparado a outros testes mais complexos.⁽¹⁴⁾ Em nosso estudo, o índice TyHBA1c, quando comparado ao índice HOMA-IR para estimar a RI, apresentou sensibilidade moderada e baixa especificidade.

Os índices HOMA-IR e TyG são comumente usados para avaliar a RI, com o primeiro focando principalmente na relação entre glicose de jejum e níveis de insulina, enquanto o segundo incorpora os níveis de triglicerídeos em seu cálculo.^(10,11) Nosso estudo mostrou que, o uso da glicose média estimada derivada do HbA1c em vez dos níveis de glicose no índice TyG pode fornecer avaliações mais precisas da RI, pois essa abordagem oferece maior sensibilidade e especificidade, melhorando assim a precisão da avaliação da RI, considerando que o HbA1c representa os níveis médios de glicose nos últimos três meses.

Estudos têm demonstrado que evidências crescentes indicam que o índice TyG está correlacionado com o índice HOMA-IR e o teste de “clamp” euglicêmico-hiperinsulinêmico.⁽¹⁵⁾ Em nosso estudo, a associação entre o índice TyHBA1c e o índice HOMA-IR, avaliada pela correlação de Pearson, foi superior à correlação entre o índice TyHBA1c e o índice TyG. No entanto, o teste kappa ponderado revelou concordância moderada entre o índice TyHBA1c e o índice HOMA-IR, e demonstrou concordância satisfatória entre o índice TyHBA1c e o índice TyG.

O HbA1c é bem estabelecido como um marcador de controle glicêmico e tem o potencial de refletir o histórico

médio de resistência à insulina (RI) nas semanas ou meses precedentes, enquanto o índice TyG e o índice HOMA-IR refletem o estado atual da RI.¹⁶⁾ Em nosso estudo, a avaliação da correlação entre HbA1c e o índice HOMA-IR revelou uma associação positiva entre essas variáveis. Assim, o uso da glicose média estimada através do HbA1c na fórmula para o índice TyG demonstra uma resposta superior no diagnóstico de RI em comparação com o uso dos níveis atuais de glicose.

O novo índice marcador de resistência à insulina, TyHBA1C, demonstrou uma associação significativa quando comparado ao índice TyG e ao índice HOMA-IR. Este novo marcador pode ser uma ferramenta promissora, pois utiliza um nível estimado de glicose sanguínea média ao longo dos últimos três meses, oferecendo assim maior precisão na avaliação da RI. Portanto, nossos resultados sugerem que o índice TyHBA1C pode auxiliar na detecção precoce, monitoramento e manejo de condições relacionadas à RI, potencialmente servindo como uma ferramenta adicional na prática clínica.

CONCLUSÃO

Nossos resultados demonstraram uma forte associação entre o índice TyHBA1c e o índice TyG e o índice HOMA-IR, sugerindo que o índice TyHBA1c pode ser um indicador mais da RI e mais uma ferramenta na prática clínica para avaliar a RI. No entanto, são necessários estudos de validação adicionais para estabelecer totalmente a utilidade clínica e a integração potencial do TyHBA1C na prática clínica de rotina.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES - INDICAÇÃO DE CRÉDITO DA TAXONOMIA

- **Andrade, Luis:** Conceitualização (liderança), Curadoria de dados (igual), Análise Formal (suporte), Investigação, Metodologia (igual), Administração do projeto (igual), Redação do rascunho original.
- **Brito, Luis:** Metodologia (igual), Administração do projeto (igual), Supervisão (igual), Revisão e edição de escrita (igual).
- **Oliveira, Gabriela:** Metodologia (igual), Administração do projeto (igual), Supervisão (igual), Revisão e edição de escrita (igual).
- **Oliveira, Luisa:** Curadoria de Dados (igual), Análise Formal (liderança).
- **Bittencourt, Alcina:** Conceitualização (suporte), Análise Formal (suporte), Metodologia (igual).
- **Baptista, Gustavo:** Conceitualização (suporte), Análise Formal (suporte), Metodologia (igual).
- **Silva, Catharina:** Conceitualização (suporte), Análise Formal (suporte), Metodologia (igual).
- **Matos, Luis:** Conceitualização, Curadoria de Dados (igual), Análise Formal (suporte), Investigação, Metodologia (igual), Administração do projeto (igual), Redação do rascunho original.

REFERÊNCIAS

1. Park SE, Park CY, Sweeney G. Biomarkers of insulin sensitivity and insulin resistance: Past, present and future. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2015;52(4):180-90.
2. Lebovitz HE. Insulin resistance: definition and consequences. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2001;109 Suppl 2:S135-48.
3. Lee SH, Park SY, Choi CS. Insulin Resistance: From Mechanisms to Therapeutic Strategies. *Diabetes Metab J.* 2022;46(1):15-37.
4. Kraegen EW, Cooney GJ, Ye J, Thompson AL. Triglycerides, fatty acids and insulin resistance--hyperinsulinemia. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2001;109(4):S516-26.
5. Lettner A, Roden M. Ectopic fat and insulin resistance. *Curr Diab Rep.* 2008;8(3):185-91.
6. Flückiger R, Mortensen HB. Glycated haemoglobins. *J Chromatogr.* 1988;429:279-92.
7. Nathan DM, Kuenen J, Borg R, Zheng H, Schoenfeld D, Heine RJ; et al. Translating the A1C assay into estimated average glucose values. *Diabetes Care.* 2008;31(8):1473-8.
8. Borai A, Livingstone C, Abdelaal F, Bawazeer A, Ketvi V, Ferns G. The relationship between glycosylated haemoglobin (HbA1c) and measures of insulin resistance across a range of glucose tolerance. *Scand J Clin Lab Invest.* 2011;71(2):168-72.
9. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol.* 1979;237(3):E214-23.
10. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia.* 1985;28(7):412-9.
11. Simental-Mendía LE, Rodríguez-Morán M, Guerrero-Romero F. The product of fasting glucose and triglycerides as surrogate for identifying insulin resistance in apparently healthy subjects. *Metab Syndr Relat Disord.* 2008;6(4):299-304.
12. Ramdas Nayak VK, Satheesh P, Shenoy MT, Kalra S. Triglyceride Glucose (TyG) Index: A surrogate biomarker of insulin resistance. *J Pak Med Assoc.* 2022;72(5):986-988.
13. Monaghan TF, Rahman SN, Agudelo CW, Wein AJ, Lazar JM, Everaert K, et al. Foundational Statistical Principles in Medical Research: Sensitivity, Specificity, Positive Predictive Value, and Negative Predictive Value. *Medicina (Kaunas).* 2021;57(5):503.
14. Arellano-Ruiz P, Garcia-Hermoso A, Cavero-Redondo I, Pozuelo-Carrascosa D, Martinez-Vizcaino V, Solera-Martinez M. Homeostasis Model Assessment cut-off points related to metabolic syndrome in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Pediatr.* 2019;178(12):1813-22.
15. Hameed EK. TyG index a promising biomarker for glycemic control in type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Metab Syndr.* 2019;13(1):560-563.
16. Borai A, Livingstone C, Abdelaal F, Bawazeer A, Ketvi V, Ferns G. The relationship between glycosylated haemoglobin (HbA1c) and measures of insulin resistance across a range of glucose tolerance. *Scand J Clin Lab Invest.* 2011;71(2):168-72.

Utilization of Triglyceride Levels and Estimated Average Plasma Glucose Using Glycated Hemoglobin in Assessing Insulin Resistance: TyHBA1c index

Utilização dos Níveis de Triglicerídeos e da Glicemia Plasmática Média Estimada Usando a Hemoglobina Glicada na Avaliação da Resistência à Insulina: Índice TyHBA1c

Luis Jesuino de Oliveira Andrade¹, Luiz Felipe Moreno de Brito², Gabriela Correia Matos de Oliveira³, Luisa Correia Matos de Oliveira⁴, Alcina Maria Vinhaes Bittencourt⁵, Gustavo Magno Baptista⁶, Catharina Peixoto Silva⁷, Luis Matos de Oliveira⁷

¹ Universidade Estadual de Santa Cruz, Colegiado de Medicina – Departamento de Saúde. Ilhéus, BA, Brasil.

² Laboratório de Análises e Pesquisas, Medicina Laboratorial. Itabuna, BA, Brasil.

³ Programa Saúde da Família, PSF. Salvador, BA, Brasil.

⁴ Centro Universitário, SENAI CIMATEC. Salvador, BA, Brasil.

⁵ Universidade Federal da Bahia, Faculdade de Medicina. Salvador, BA, Brasil

⁶ Clínica de Pneumologia, Pneumosofo. Itabuna, BA, Brasil.

⁷ Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Faculdade de Medicina. Salvador, BA – Brasil.

Abstract

Introduction: Insulin resistance (IR) is a metabolic disorder characterized by reduced sensitivity to the physiological effects of insulin. Objective: To develop a new index to assess IR by combining triglyceride levels and estimated glucose through glycated hemoglobin (HbA1c). **Method:** We used the formula for the triglyceride-glucose index (TyG), replacing fasting glucose with the estimated average glucose calculated through HbA1c (TyHBA1c). The optimal cutoff value for the TyHBA1c index to estimate IR was established in comparison with the HOMA-IR index and the TyG index, using a ROC curve analysis. Weighted kappa test was used to estimate diagnostic agreement between the TyHBA1c index and the HOMA-IR and TyG indices. **Results:** The TyHBA1c index showed a stronger correlation with the HOMA-IR index ($r = 0.273$, $p = 0.000$) compared to the TyG index ($r = -0.617$, $p < 0.000$). The ROC curve showed that the cutoff value for the TyHBA1c index to best estimate IR is Ln 4.74 (sensitivity of 85.0% and specificity of 95.0%) compared to the TyG index. The weighted kappa test revealed moderate agreement between the TyHBA1c index and the HOMA-IR index ($k = 0.45$, $p = 0.006$) and satisfactory agreement between the TyHBA1c index and the TyG index ($k = 0.71$, $p = 0.009$). **Conclusion:** Our results suggest that the TyHBA1c index may be another tool in clinical practice to assess IR.

Keywords: Insulin Resistance; Triglycerides; Glycated Hemoglobin A.

Resumo

Introdução: A resistência à insulina (RI) é um distúrbio metabólico caracterizado pela sensibilidade reduzida aos efeitos fisiológicos da insulina. **Objetivo:** Desenvolver um novo índice para avaliar a RI combinando os níveis de triglicerídeos e a glicemia estimada por meio da hemoglobina glicada (HBA1c). **Método:** Usamos a fórmula do índice de triglicerídeos e níveis de glicose em jejum (TyG), substituindo a glicose em jejum pela glicose média estimada calculada por meio da HbA1c (TyHBA1c). O valor de corte ideal do índice TyHBA1c para estimar a RI foi estabelecido em comparação com o índice HOMA-IR e com o índice TyG, usando uma análise da curva ROC. Um teste kappa ponderado foi usado para estimar a concordância diagnóstica entre o índice TyHBA1c e os índices HOMA-IR e TyG. **Resultados:** O índice TyHBA1c apresentou uma maior correlação com o índice HOMA-IR ($r = 0,273$, $p = 0,000$) em comparação com o índice TyG ($r = -0,617$, $p < 0,000$). A curva ROC mostrou que o valor de corte do índice TyHBA1c para melhor estimar a RI é Ln 4,74 (sensibilidade de 85,0% e especificidade de 95,0%) em comparação com o índice TyG. O teste kappa ponderado revelou concordância moderada entre o índice TyHBA1c e o índice HOMA-IR ($k = 0,45$, $p = 0,006$) e concordância satisfatória entre o índice TyHBA1c e o índice TyG ($k = 0,71$, $p = 0,009$). **Conclusão:** Nossos resultados sugerem que o índice TyHBA1c pode ser mais uma ferramenta na prática clínica para avaliar a RI.

Palavras-chave: Resistência à Insulina; Triglicerídeos; Hemoglobina A Glicada.

Correspondence

Luis Jesuino de Oliveira Andrade

E-mail: luis_jesuino@yahoo.com.br

Received on 20/01/2024

Approved on 07/02/2024

DOI: 10.21877/2448-3877.202400162

INTRODUCTION

Insulin resistance (IR) is a metabolic disorder characterized by reduced sensitivity to the physiological effects of insulin, leading to an impaired ability of cells to take up glucose from the bloodstream.⁽¹⁾ It is a key feature in the development of various diseases, including type 2 diabetes mellitus (T2DM), metabolic syndrome, and cardiovascular disorders.⁽²⁾ Accurate assessment of IR is crucial for early diagnosis and effective management of these conditions.

IR arises from the complex interplay between genetic and environmental factors. It is commonly associated with obesity, sedentary lifestyle, and poor dietary habits. The fundamental mechanism underlying IR involves the impaired signaling pathway of the insulin receptor, resulting in decreased glucose uptake and utilization by peripheral tissues such as skeletal muscle and adipose tissue.⁽³⁾

Triglycerides have been observed to have a significant impact on IR.⁽⁴⁾ Elevated levels of triglycerides contribute to the accumulation of fatty acids in non-adipose tissues, particularly in skeletal muscle and liver. This ectopic lipid deposition leads to the disruption of insulin signaling pathways and further exacerbates IR.⁽⁵⁾

The estimation of glycemia through glycated hemoglobin (HbA1c) provides valuable information about long-term glycemic control.⁽⁶⁾ HbA1c reflects the average blood glucose levels over the previous two to three months, making it an important marker for monitoring diabetes management.⁽⁷⁾ Studies have shown a strong association between elevated HbA1c levels and IR, suggesting that HbA1c could serve as a reliable surrogate for assessing IR.⁽⁸⁾

The euglycemic clamp technique is considered the gold standard for directly measuring insulin sensitivity.⁽⁹⁾ The homeostasis model assessment for IR (HOMA-IR) index is a widely used tool to assess IR in individuals.⁽¹⁰⁾ Both the HOMA-IR index and the euglycemic clamp play crucial roles in assessing IR and evaluating interventions to improve insulin sensitivity.

Recently, a new index of IR, called the Triglyceride-Glucose (TyG) index, has been proposed as a simple and reliable tool for the assessment of IR.⁽¹¹⁾ Several studies have demonstrated a strong association between the TyG index and IR, as well as its ability to identify individuals at risk of developing diabetes.⁽¹²⁾

The TyG index takes into account the levels of both triglycerides and glucose, which are key components of

IR. Elevated triglyceride levels indicate an abnormality in lipid metabolism, often seen in insulin-resistant individuals. Moreover, elevated glucose levels reflect impaired glucose metabolism, indicating the presence of IR. By combining these two parameters, the TyG index provides a comprehensive assessment of IR, making it a valuable tool for clinical practice and research.

The objective of this study is to develop a novel index of IR that combines the measurements of triglycerides and estimated glycemia through HbA1c (TyHbA1c index). By incorporating these two parameters, we aim to create a more comprehensive and accurate measure of IR. This index could potentially improve the diagnosis and management of IR-related conditions.

MATERIALS AND METHODS

The HOMA-IR index was derived using the following formula: (Fasting insulin in betaU/mL × fasting glucose in mg/dL) / 415.⁽¹⁰⁾ In accordance with earlier research, an HOMA-IR index ≥ 3.4 indicates IR, which represents the optimal threshold for predicting the development of diabetes and aligns with the hyperglycemic-hyperinsulinemic clamp method. Furthermore, the TyG index was determined as $\text{Ln}[\text{fasting triglycerides (mg/dL)} \times \text{fasting glucose (mg/dL)} / 2]$, and it is expressed on a logarithmic scale.⁽¹¹⁾ The benchmark for identifying IR is established at a TyG index value of 4.49.

The TyHbA1c index was calculated based in TyG index formula by replacing fasting glucose with estimated average glucose calculated through HbA1c.

Sample Description

The study consisted of 200 samples, whose data were collected from laboratory records. Demographic data, including sex, age, fasting glucose, triglyceride levels, insulin levels, HOMA index, TyG index, HbA1c, and estimated mean glucose by HbA1c, were based on the availability of complete laboratory results.

Laboratory assessments were performed using the following methods:

- Glucose (serum): Dry chemistry method / Vitros 7600 / Fusion5.1.
- Glycated Hemoglobin A1c (EDTA whole blood): HPLC (High-Performance Liquid Chromatography) method. Assay Performed in an NGSP-Certified Laboratory.

- Triglycerides (serum): Dry chemistry method / Vitros 7600 / Fusion5.1.
- Insulin (serum): Electrochemiluminescent assay method.

The controls utilized and their respective CVa values were analyzed and found to be suitable for the analytical process that defined the results.

Statistical Analysis

Descriptive statistics were used to summarize demographic characteristics. Continuous variables were expressed as mean ± standard deviation depend. The categorical variable (gender) was presented as frequency and percentage.

The correlation between TyHBA1c index and HOMA-IR index was assessed using Pearson's correlation coefficient.

The ideal cut-off value of the TyHBA1c index for estimating IR was established compared to the HOMA-IR index, and TyG index using a receiver operating characteristic (ROC) analysis. Sensitivity, specificity, true positive and negative predictive values, as well as positive and negative likelihood ratios of the TyHBA1c index were determined.

A weighted kappa test was used to estimate the diagnostic agreement between the TyHBA1c index and the HOMA-IR and TyG index. Statistical significance was set at $p < 0.05$.

Ethical Considerations

The study was conducted according to the Declaration of Helsinki. The National Commission for Research Ethics (CONEP - Brazil) approved the project (registry number: 2.464.513). Confidentiality and data protection protocols were strictly followed to ensure patient privacy.

RESULTS

A total of 200 samples were evaluated, consisting of 126 (63.0%) females and 74 (37.0%) males, with a mean age of 46.56 ± 18.98 years. Regarding the sample size, there was no numerical equivalence between genders. This is likely attributed to the fact that women statistically seek medical and laboratory services more than men. Nonetheless, the isolated analysis of the parameters for each gender did not reveal any statistically significant difference. IR was identified in 64 (32.0%) using the HOMA-IR index and in 132 (66.0%) using the TyG index. The HOMA-IR and TyG indices did not exhibit similar behavior in the evaluated samples. The demographic characteristics are summarized in Table 1.

The association between the TyHBA1c index and the HOMA-IR index, as assessed by Pearson's correlation ($r = 0,273$ and $p = 0.000$) was higher than correlation between TyHBA1c index and the TyG index ($r = -,617$ and $p 0.000$) (Table 2).

Table 1

Demographic characteristics

Gender	Male: 74 (37%) Female: 126 (63%)
Age (years)	46.56 ±18.98
HBA1c	5,78 ±0.91
Insulin	12.06 ±9.12
Fasting glucose	106.90 ±23.24
Average blood glucose estimated by HBA1C	119.26 ±25.99
Triglycerides	124.84 ±66.63
HOMA-IR	3.13 ±2.74
TyG index	4.64 ±0.30
TyHBA1c	4.74 ±0.30

Table 2

Correlation between the TyHBA1c index, HOMA-IR index and TyG index.

Correlations

		RI HOMA	INDICE TYHBA1c
RI HOMA	Pearson Correlation	1,000	,273 _a
	Sig. (2-tailed)		,000
	N	200	200
TYHBA1c	Pearson Correlation	,273 _a	1,000
	Sig. (2-tailed)	,000	
	N	200	200

a. Significant at .05 level

Correlations

		RI TYG	TYHBA1c
RI TYG	Pearson Correlation	1,000	-,617 _a
	Sig. (2-tailed)		,000
	N	200	157
TYHBA1c	Pearson Correlation	-,617 _a	1,000
	Sig. (2-tailed)	,000	
	N	157	157

a. Significant at .05 level

There was an association between the HBA1c and the HOMA-IR index, as assessed by Pearson's correlation ($r = 0,215$ and $p = 0.002$).

ROC curve showed that the cut-off value best of the TyHBA1c index compared with the HOMA-IR index for

estimating IR corresponds to Ln 4.57 (sensitivity 50.0% and specificity 23.0%) (Figure 1).

ROC curve showed that the cut-off value best of the TyHBA1c index compared with the TyG index for estimating IR corresponds to Ln 4.74 (sensitivity 85.0% and specificity 95.0%) (Figure 2).

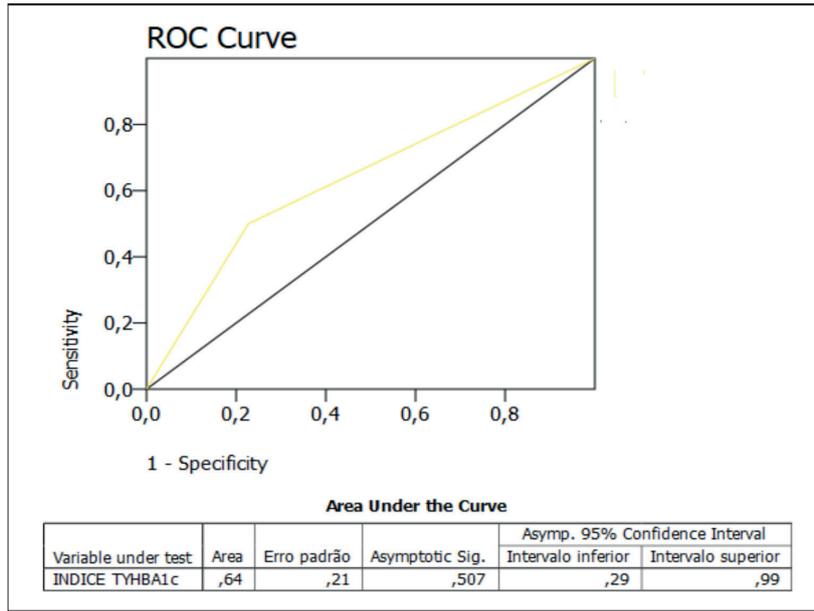


Figure 1

ROC analysis: TyHBA1c index compared to the HOMA-IR index

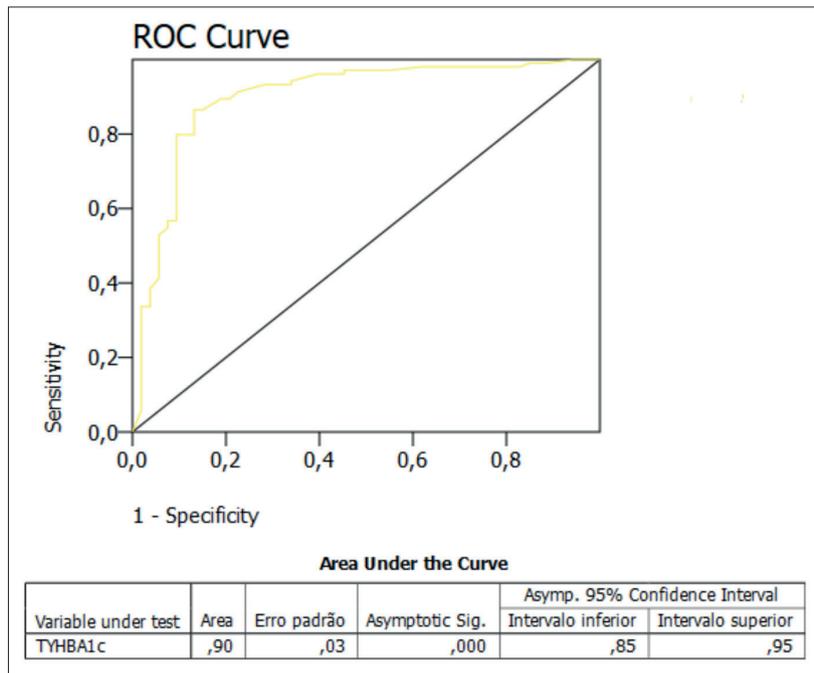


Figure 2

ROC analysis: TyHBA1c index compared to the TyG index

The weighted kappa test revealed moderate agreement between the TyHBA1c index and the HOMA-IR index ($k = 0.45$; $p = 0,006$), and demonstrated satisfactory agreement between the TyHBA1C index and the TyG index ($k = 0.71$; $p = 0,009$).

DISCUSSION

Our study evaluated whether the product of triglyceride levels and the estimated average glucose through HbA1c can be used as a substitute for the TyG index to assess insulin resistance, indicating that the HbA1c index demonstrates high sensitivity and specificity when compared to the TyG index. In a research study, sensitivity refers to the ability of a diagnostic test to accurately identify individuals with the condition of interest, while specificity pertains to its ability to accurately exclude individuals without the condition. Sensitivity represents the true positive rate, while specificity depicts the true negative rate. These metrics are crucial in evaluating the reliability and validity of diagnostic tests in clinical practice.⁽¹³⁾

The widely used HOMA-IR index has high sensitivity and specificity in estimating the risk of insulin resistance when compared to other more complex tests.⁽¹⁴⁾ In our study, the TyHBA1c index, when compared to the HOMA-IR index for estimating insulin resistance, showed moderate sensitivity and low specificity.

The HOMA-IR index and TyG index are commonly used to assess IR, with the former primarily focusing on the relationship between fasting glucose and insulin levels, while the latter incorporates triglyceride levels into its calculation.^(10,11) Our study has shown that using estimated average glucose derived from HbA1c in place of glucose levels in the TyG index can yield more accurate assessments of IR, as this approach offers higher sensitivity and specificity, thus improving the precision of IR evaluation, considering that HbA1c represents the average glucose levels over the past three months.

Studies have shown that increasing evidence indicates that the TyG index is correlated with HOMA-IR index and hyperinsulinemic-euglycemic clamp test.⁽¹⁵⁾ In our study, the association between the TyHBA1c index and HOMA-IR index, assessed by Pearson correlation, was superior to the correlation between the TyHBA1c index and the TyG index. However, weighted kappa test revealed moderate agreement between the TyHBA1c index and HOMA-IR index, and demonstrated satisfactory agreement between the TyHBA1c index and the TyG index.

The HbA1c is well established as a marker of glycemic control, and has the potential to reflect the history of average IR in the preceding weeks or months, whereas the TyG index and the HOMA-IR index reflect the current status of IR.⁽¹⁶⁾ In our study, the evaluation of the correlation between HbA1c and HOMA-IR index revealed a positive association between these variables. So we used the utilization of the estimated average glucose through HbA1c in the formula for the TyG index demonstrates a superior response in diagnosing IR compared to using current glucose levels.

The new insulin resistance marker index, TyHBA1C, demonstrated significant association when compared to the TyG index and the HOMA-IR index. This new marker may be a promising tool, as it utilizes an estimated average blood glucose level over the past three months, thereby offering greater precision in evaluating IR. Therefore, our results suggest that the TyHBA1C index may aid in early detection, monitoring, and management of conditions related to IR, potentially serving as an additional tool in clinical practice.

CONCLUSION

Our results demonstrated a strong association between the TyHBA1c index and TyG index, and the HOMA-IR index, suggesting that the TyHBA1c index may be more a indicator of IR, and more a tool in clinical practice for assessing IR. However, further validation studies are needed to fully establish the clinical utility and potential integration of TyHBA1C into routine clinical practice.

AUTHORS' CONTRIBUTION INDICATION-TAXONOMY CREDIT

- **Andrade, Luis:** Conceptualization (leadership), Data curation (equal), Formal Analysis (supporting), Investigation, Methodology (equal), Project administration (equal), Original draft writing.
- **Brito, Luiz:** Methodology (equal), Project administration (equal), Supervision (equal), Writing-reviewing and editing (equal).
- **Oliveira, Gabriela:** Methodology (equal), Project administration (equal); Supervision (equal), Writing reviewing and editing (equal).
- **Oliveira, Luisa:** Data curation (equal), Formal Analysis (leadership).

- **Bittencourt, Alcina:** Conceptualization (supporting), Formal Analysis (supporting), Methodology (equal).
- **Baptista, Gustavo:** Conceptualization (supporting), Formal Analysis (supporting), Methodology (equal).
- **Silva, Catharina:** Conceptualization (supporting), Formal Analysis (supporting), Methodology (equal).
- **Matos, Luis:** Conceptualization, Data curation (equal), Formal Analysis (supporting), Investigation, Methodology (equal), Project administration (equal), Original draft writing.

REFERENCES

1. Park SE, Park CY, Sweeney G. Biomarkers of insulin sensitivity and insulin resistance: Past, present and future. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2015;52(4):180-90.
2. Lebovitz HE. Insulin resistance: definition and consequences. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2001;109 Suppl 2:S135-48.
3. Lee SH, Park SY, Choi CS. Insulin Resistance: From Mechanisms to Therapeutic Strategies. *Diabetes Metab J*. 2022;46(1):15-37.
4. Kraegen EW, Cooney GJ, Ye J, Thompson AL. Triglycerides, fatty acids and insulin resistance--hyperinsulinemia. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2001;109(4):S516-26.
5. Lettner A, Roden M. Ectopic fat and insulin resistance. *Curr Diab Rep*. 2008;8(3):185-91.
6. Flückiger R, Mortensen HB. Glycated haemoglobins. *J Chromatogr*. 1988;429:279-92.
7. Nathan DM, Kuenen J, Borg R, Zheng H, Schoenfeld D, Heine RJ; et al. Translating the A1C assay into estimated average glucose values. *Diabetes Care*. 2008;31(8):1473-8.
8. Borai A, Livingstone C, Abdelaal F, Bawazeer A, Ketvi V, Ferns G. The relationship between glycosylated haemoglobin (HbA1c) and measures of insulin resistance across a range of glucose tolerance. *Scand J Clin Lab Invest*. 2011;71(2):168-72.
9. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol*. 1979;237(3):E214-23.
10. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28(7):412-9.
11. Simental-Mendía LE, Rodríguez-Morán M, Guerrero-Romero F. The product of fasting glucose and triglycerides as surrogate for identifying insulin resistance in apparently healthy subjects. *Metab Syndr Relat Disord*. 2008;6(4):299-304.
12. Ramdas Nayak VK, Satheesh P, Shenoy MT, Kalra S. Triglyceride Glucose (TyG) Index: A surrogate biomarker of insulin resistance. *J Pak Med Assoc*. 2022;72(5):986-988.
13. Monaghan TF, Rahman SN, Agudelo CW, Wein AJ, Lazar JM, Everaert K, et al. Foundational Statistical Principles in Medical Research: Sensitivity, Specificity, Positive Predictive Value, and Negative Predictive Value. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57(5):503.
14. Arellano-Ruiz P, Garcia-Hermoso A, Cavero-Redondo I, Pozuelo-Carrascosa D, Martinez-Vizcaino V, Solera-Martinez M. Homeostasis Model Assessment cut-off points related to metabolic syndrome in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Pediatr*. 2019;178(12):1813-22.
15. Hameed EK. TyG index a promising biomarker for glycemic control in type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Metab Syndr*. 2019;13(1):560-563.
16. Borai A, Livingstone C, Abdelaal F, Bawazeer A, Ketvi V, Ferns G. The relationship between glycosylated haemoglobin (HbA1c) and measures of insulin resistance across a range of glucose tolerance. *Scand J Clin Lab Invest*. 2011;71(2):168-72.



Instruções aos autores/Instructions for authors

A *Revista Brasileira de Análises Clínicas* [RBAC], criada em 1969, é o órgão oficial de divulgação científica da Sociedade Brasileira de Análises Clínicas [SBAC]. A RBAC tem circulação trimestral e seus artigos estão indexados no LILACS [Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde].

NORMAS PARA PUBLICAÇÃO

A *Revista Brasileira de Análises Clínicas* [RBAC] é publicada em português e inglês e é dedicada à divulgação de pesquisa científica de qualidade metodológica reconhecida, relacionada às várias áreas das análises clínicas e da patologia clínica veterinária.

Ao submeter o original do manuscrito, os autores assumem a responsabilidade do manuscrito não ter sido previamente publicado e nem estar sendo simultaneamente analisado por outro periódico, quer na íntegra ou parcialmente, excetuando-se resumos ou relatórios preliminares publicados em anais de reuniões científicas. Todos os autores deverão assinar e encaminhar a Declaração de Responsabilidade, Conflito de Interesse, Concordância e Transmissão de Direitos Autorais, assumindo formalmente a autoria pelo manuscrito e oficializando a cessão do copyright. A declaração assinada deverá ser remetida sob a forma de documento em “.pdf”. As opiniões, asserções e conclusões emitidas nos manuscritos, bem como a veracidade das informações e citações bibliográficas são de responsabilidade exclusiva do(s) autor(es).

Os autores deverão declarar no manuscrito qualquer potencial conflito de interesse, incluindo aqueles de natureza política e financeira. O documento formal de conflito de interesse é a Declaração de Responsabilidade, Conflito de Interesse, Concordância e Transmissão de Direitos Autorais mencionada acima.

Os autores deverão declarar todas as fontes de financiamento ou suporte público ou privado recebidas para a realização do estudo. No caso de estudos realizados sem recursos financeiros, da mesma forma, os autores deverão declarar que a pesquisa não recebeu financiamento para a sua realização.

Quando a investigação envolver seres humanos, a publicação do manuscrito estará condicionada ao cumprimento irrestrito das diretrizes normativas do Conselho Nacional de Saúde [CNS] e Comissão Nacional de Ética em Pesquisa [CONEP]. A declaração de que os procedimentos seguidos nos experimentos estão em consonância com os princípios éticos aceitos pelas normativas nacional (Resolução CNS 466/2012) e internacional (Declaração de Helsinki/ World Medical Association) deverá ser explicitamente firmada no último parágrafo da seção Material e Métodos. O número do parecer da Comissão de Ética em Pesquisa [CEP] da instituição responsável pela investigação deverá ser também aí declarado. Uma cópia em “.pdf” da autorização do CEP deverá ser encaminhada juntamente com o manuscrito. Quando se tratar de pesquisa com animais, as normativas do Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal [CONCEA] e Colégio Brasileiro de Experimentação Animal [COBEA], bem como do Guide for the Care and Use of Laboratory Animals [Institute for Laboratory Animal Research/ National Academy of Science - USA] deverão ser incondicionalmente respeitadas e seu cumprimento também deverá ser declarado, explicitamente, no último parágrafo da seção Material e Métodos. O número do parecer da Comissão de Ética no Uso de Animais [CEUA] da instituição responsável pela pesquisa deverá ser igualmente declarado e uma cópia em “.pdf” da autorização do CEUA deverá ser, da mesma forma, encaminhada com o manuscrito. Quando os autores forem filiados a instituições não brasileiras, estes deverão declarar no manuscrito o cumprimento de diretrizes normativas e remeter documentação local de mesmo efeito legal.

A Revista Brasileira de Análises Clínicas apoia as políticas para registro de ensaios clínicos da Organização Mundial de Saúde [OMS], do International Committee of Medical Journal Editor [ICMJE] e do Workshop ICTRP. Desse modo, somente serão aceitos para publicação os artigos de ensaios clínico-laboratoriais que tenham recebido um número de identificação em um dos registros de ensaios clínicos validados pelos critérios estabelecidos pela OMS e ICMJE. Entidades que registram ensaios clínicos segundo os critérios do ICMJE são: Australian New Zealand Clinical Trials Registry [ANZCTR], International Standard Randomised Controlled Trial Number [SRCTN], Netherlands Trial Register [NTR], UMIN Clinical Trials Registry [UMIN-CTR], WHO International Clinical Trials Registry Platform [ICTRP]. No entanto, o número de identificação obtido no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos - ReBEC (<http://www.ensaiosclinicos.gov.br>) do Ministério da Saúde [DECIT/MS], Organização Panamericana de Saúde [OPAS] e Fundação Oswaldo Cruz [Fiocruz] é igualmente aceito pela RBAC. O número de identificação/ identificador primário deverá ser declarado ao final da seção Material e Métodos.

Apenas serão recebidos manuscritos que estejam rigorosamente de acordo com as normas aqui especificadas. Os manuscritos serão avaliados por pareceristas/ revisores indicados pelo Conselho Editorial e/ou, eventualmente, pelos autores. Quando indicados pelos autores, deverá ser informado nome completo dos pareceristas/ revisores, e-mail e instituição de origem. O Conselho Editorial se reserva o direito, no entanto, de acatar ou não a sugestão de pareceristas/ revisores por parte dos autores. A aceitação dos manuscritos será feita em função da originalidade, importância e contribuição científica para o desenvolvimento da área. Manuscritos aprovados poderão sofrer alterações de ordem editorial, desde que não alterem o mérito do trabalho. Manuscritos recusados pelos pareceristas/ revisores serão informados imediatamente aos autores.

A Revista Brasileira de Análises Clínicas está estruturada em 15 seções ou áreas temáticas, cuja indicação deverá ser feita pelos autores, no momento da submissão do manuscrito, sendo elas:

1. Bacteriologia Clínica
2. Virologia Clínica
3. Micologia Clínica
4. Parasitologia Clínica
5. Imunologia Clínica
6. Bioquímica Clínica e Biologia Molecular
7. Hematologia Clínica e Imunohematologia
8. Citologia Clínica e Anatomia Patológica
9. Boas Práticas de Laboratório Clínico e Biossegurança
10. Gestão e Controle da Qualidade no Laboratório Clínico
11. Bioética e Ética em Pesquisa
12. História da Saúde e Ensino das Análises Clínicas
13. Microbiologia de Alimentos
14. Patologia Clínica Veterinária/ Medicina Veterinária Laboratorial
15. Toxicologia Clínica e Biologia Forense

Os manuscritos poderão ser submetidos dentro das categoriais de comunicação científica designadas abaixo:

ARTIGOS ORIGINAIS: trabalhos nos quais são informados os resultados obtidos em pesquisas de natureza empírica ou experimental original, cujos resultados possam ser replicados e/ou generalizados. Deverão atender aos princípios de objetividade e clareza da questão norteadora. Os artigos originais deverão ser estruturados de maneira a conter: título (até 250 caracteres entre letras e espaço), título corrido (até 40 caracteres entre letras e espaço), resumo/ abstract estruturado (até 250 palavras), palavras-chaves/ keywords (3 a 6 termos), introdução, material e métodos, resultados, discussão, conclusão e referências bibliográficas (até 30 referências). O texto não deverá exceder 5000 palavras, excluindo-se tabelas, quadros, figuras e referências.

ARTIGOS DE REVISÃO: trabalhos com avaliações críticas e sistematizadas da literatura sobre um determinado assunto que deverá dar ao leitor uma cobertura geral acerca do tema apresentado. Os artigos de revisão deverão conter: título (até 250 caracteres entre letras e espaço), título corrido (até 40 caracteres entre letras e espaço), resumo/ abstract não estruturado (até 200 palavras), palavras-chaves/ keywords (3 a 6 termos), texto ordenado (títulos e subtítulos), opiniões e conclusões (quando couber) e referências bibliográficas (até 30 referências). O trabalho não deverá exceder 5000 palavras, excluindo-se tabelas, quadros, figuras e referências. Estes trabalhos são escritos a convite do editor.

ARTIGO DE ATUALIZAÇÃO: trabalhos descritivos e interpretativos com base em literatura recente sobre o estado atual de determinado assunto. Os critérios técnicos que deverão ser utilizados são os mesmos definidos para os Artigos de Revisão. Estes trabalhos são também escritos a convite do editor.

COMUNICAÇÃO BREVE: trabalhos originais cuja relevância para o conhecimento de determinado tema justifica a apresentação científica de dados iniciais de pequenas séries ou dados parciais de ensaios clínico-laboratoriais. Sua estruturação deverá conter: título (até 250 caracteres entre letras e espaço), título corrido (até 40 caracteres entre letras e espaço), resumo/abstract estruturado (até 200 palavras), palavras-chaves/ keywords (3 a 6 termos), introdução, material e métodos, resultados, discussão, conclusão e referências bibliográficas (até 25 referências). O texto não deverá exceder 3000 palavras, excluindo-se tabelas, quadros, figuras e referências.

RELATO DE CASO: trabalhos com descrição detalhada e análise crítica de casos clínico-laboratoriais atípicos que, pela sua raridade na literatura ou apresentação não

usual, merecem uma divulgação e discussão científica. Os relatos de casos deverão conter: título (até 200 caracteres entre letras e espaço), título corrido (até 40 caracteres entre letras e espaço), resumo/ abstract com contexto e relato contendo descrição, discussão e conclusão (até 200 palavras), introdução, apresentação e relato do caso, discussão, conclusão e referências bibliográficas (até 25 referências). O texto não deverá exceder 3000 palavras, excluindo-se tabelas, quadros, figuras e referências.

NOTA TÉCNICA: Descrição/ validação de instrumentos, métodos e técnicas. Sua estruturação deverá conter: título (até 250 caracteres entre letras e espaço), título corrido (até 40 caracteres entre letras e espaço), resumo/ abstract estruturado (até 200 palavras), introdução, metodologia e referências bibliográficas (até 30 referências). O texto ordenado (títulos e subtítulos) não deverá exceder 5000 palavras, excluindo-se tabelas, quadros, figuras e referências.

RESENHA: Revisão crítica de obra recém publicada (até 3 anos), orientando o leitor quanto a suas características e usos potenciais. É fundamental que não se trate apenas de um sumário ou revisão dos capítulos da obra, mas efetivamente uma crítica. Este tipo de contribuição está limitado a 6 páginas, incluindo todos os seus elementos. Não há resumo/abstract.

IMAGENS EM ANÁLISES CLÍNICAS: máximo de duas figuras com qualidade de 300 dpi gravadas em ".jpg", ".tif" ou ".png" e até 3 autores e três referências que não deverão ser citadas no texto. As imagens deverão conter título descritivo. O texto deverá conter um máximo de 300 palavras com ênfase na caracterização das figuras. Agradecimentos não deverão ser declarados.

CARTA AO EDITOR: correspondências de conteúdo científico com comentários, discussões ou críticas a artigos recentes (dois números anteriores) publicados na Revista Brasileira de Análises Clínicas ou ainda com relatos de pesquisas originais, achados técnico-científicos significativos, opiniões qualificadas sobre um tema específico das análises clínicas, bem como menções ou obituários de personalidades da área da saúde e análises clínicas onde deverá ser destacado seu perfil científico e sua contribuição acadêmica e profissional. Os autores de artigos originais citados por terceiros serão convidados a responder aos comentários e críticas a eles dirigidos. Nesta categoria, o texto tem formato livre, mas não deverá exceder 500 palavras e 5 referências.

EDITORIAIS: escritos a convite do editor, sob tema específico, mas considerando a área de enfoque da Revista Brasileira de Análises Clínicas. Deverão conter um máximo de 2000 palavras e até 10 referências bibliográficas. Não serão aceitos editoriais enviados espontaneamente.

A Revista Brasileira de Análises Clínicas avalia manuscritos para publicação em português e inglês. Manuscritos em português devem estar em consonância com a norma culta. A submissão de manuscritos em inglês é **enfaticamente** estimulada pelo Conselho Editorial. Quando neste idioma, recomenda-se a revisão por profissional que tenha o inglês como primeira língua e de preferência, familiarizado com a área do trabalho. O Conselho Editorial, caso considere necessário, poderá enviar os manuscritos submetidos em inglês para um revisor do idioma, repassando os custos aos autores, após a autorização expressa dos mesmos. em inglês para um revisor do idioma, repassando os custos aos autores, após a autorização expressa dos mesmos.

A estrutura geral do manuscrito deverá acompanhar a normalização técnica conforme o quadro abaixo.

ESTRUTURA DOS ARTIGOS	
Português	Inglês
Título Completo <i>Incluir versão em Inglês</i>	Complete Title <i>Incluir versão em Português</i>
Título Corrido <i>Incluir versão em Inglês</i>	Running Title <i>Incluir versão em Português</i>
Autores	Authors
Resumo <i>Incluir versão em Inglês</i>	Abstract <i>Incluir versão em Português</i>
Palavras-chave <i>Incluir versão em Inglês</i>	Keywords <i>Incluir versão em Português</i>
Introdução	Introduction
Material e Métodos	Material and Methods
Ética	Ethics
Resultados	Results
Discussão	Discussion
Conclusão	Conclusion
Conflito de interesse	Conflicts of Interests
Suporte Financeiro	Funding Sources
Agradecimentos	Acknowledgements
Referências	References

TÍTULO COMPLETO: Deverá ser breve e indicativo da exata finalidade do trabalho. Recomenda-se iniciar pelo termo que representa o aspecto mais relevante da pesquisa com os demais termos em ordem decrescente de importância. O título não deverá conter nenhuma abreviatura e os nomes das espécies ou palavras em latim deverão vir em letras minúsculas (excetuando-se, quando for o caso, a primeira letra da palavra) e em itálico.

TÍTULO CORRIDO: Deverá ser resumido e conter a ideia central do trabalho.

AUTORES: Os nomes completos dos autores por extenso, graus acadêmicos e filiação institucional deverão ser mencionados. O nome completo, endereço profissional, telefone e e-mail do autor responsável pelo manuscrito deverá ser especificado.

RESUMO: Deverá ser redigido de forma impessoal, bem como ser conciso e claro, pondo em relevo, de forma precisa, os fatos de maior importância encontrados e as conclusões obtidas. Deverá ser elaborado ainda de forma estruturada, contendo introdução, objetivos, material e métodos, resultados, discussão e conclusões. Referências não deverão ser citadas e o emprego de acrônimos e abreviaturas deverá ser limitado.

PALAVRAS-CHAVE: Deverão ser indicados termos que permitam a identificação do assunto tratado no trabalho. As palavras-chaves deverão ser extraídas do vocabulário DeCS [Descritores em Ciências da Saúde], elaborado pela Bireme, e/ou MeSH [Medical Subject Headings], elaborado pelo NLM [National Library of Medicine]. Os vocabulários DeCS (<http://decs.bvs.br/>) e MeSH (<http://www.nlm.nih.gov/mesh/>) deverão ser consultados, pois nenhuma outra palavra-chave será aceita.

INTRODUÇÃO: Deverá apresentar a justificativa para a realização do trabalho, situar a importância do problema científico a ser solucionado e estabelecer sua relação com outros trabalhos publicados sobre o assunto. Nesta seção, as citações deverão ser restringidas ao mínimo necessário. A introdução não deverá incluir ainda dados ou conclusões do trabalho em referência. O último parágrafo deverá expressar o objetivo de forma coerente com o descrito no início do resumo.

MATERIAL E MÉTODOS: Deverão ser apresentados de forma breve, porém suficiente para possibilitar a reprodução e replicação do trabalho. Nesta seção, deverão ser informados o desenho experimental e o material envolvido, bem como deverá ser feita a descrição dos métodos utilizados. Métodos já publicados, a menos que tenham sido extensamente modificados, deverão ser referidos apenas por citação. Fontes de reagentes e equipamentos (empresa, cidade, estado e país) deverão ser mencionados. Nomes que são marcas registradas deverão ser também, claramente, indicados. Para melhor leitura e compreensão, subtítulos poderão ser estabelecidos.

ÉTICA: Nesta seção, deverá ser declarado, textualmente, o cumprimento da legislação, quando estudos com seres humanos ou animais forem procedidos. Deverá ser mencionado também a aprovação do Comitê de Ética correspondente da instituição a qual pertencem os autores responsáveis pelos experimentos, inclusive, informando, claramente, o número do parecer. O Corpo Editorial da Revista poderá recusar artigos que não cumpram rigorosamente os preceitos éticos da pesquisa.

RESULTADOS: Deverão ser apresentados em sequência lógica e com o mínimo possível de discussão ou interpretação pessoal e acompanhados de gráficos, tabelas, quadros e ilustrações. Os dados constantes nesses elementos gráficos, no entanto, não deverão ser repetidos integralmente no texto, evitando-se, desse modo, superposições. Apenas as informações mais relevantes deverão ser transcritas e enfatizadas.

DISCUSSÃO: Deverá ficar restrita ao significado dos dados obtidos e resultados alcançados, procurando, sempre que possível, uma correlação com a literatura da área. Não deverá ser incluída uma revisão geral sobre o assunto. A repetição de resultados ou informações já apresentadas em outras seções, bem como especulações que não encontram justificativa para os dados obtidos deverão ser evitadas.

CONCLUSÕES: Deverão ser concisas, fundamentadas nos resultados e na discussão, contendo deduções lógicas e correspondentes aos objetivos propostos. Em alguns casos, poderá ser incluída no item discussão, não havendo necessidade de repeti-la em item a parte.

CONFLITOS DE INTERESSE: Deverá ser informada, de maneira explícita, por todos os autores, a existência ou não de conflitos de interesse que podem derivar do trabalho. Não havendo conflitos de interesse, deverá ser escrito "Não há conflitos de interesse".

SUPORTE FINANCEIRO: Deverão ser informados todos os tipos de apoio, fomento ou financiamento obtidos para a realização do projeto de pesquisa.

AGRADECIMENTOS: Deverão ser curtos, concisos e restritos àquelas pessoas e/ou instituições que colaboraram com auxílio técnico e/ou recursos. No caso de órgãos de fomento, não deverão ser utilizadas siglas.

TABELAS: O título deverá ser breve e descritivo, apresentando de maneira precisa seu conteúdo e o contexto (ou amostra) a partir do qual a informação foi obtida. Deverá estar ainda inserido na parte superior da ilustração e ser precedido pela palavra "Tabela", seguida por um número identificador em algarismos arábicos. A numeração das tabelas deverá ser feita consecutivamente, a partir da ordem de citação no texto. Serão permitidas notas explicativas de rodapé (legendas), indicadas por asteriscos e dispostas ao final da tabela. Para notas de rodapé, deverá ser utilizado algarismos romanos. As tabelas deverão ser elaboradas com linhas horizontais de separação no cabeçalho e em sua parte inferior e sem linhas verticais. Não deverão ser utilizadas

também linhas horizontais internas. Os dados das tabelas deverão ser digitados em tamanho 10 e com minúsculas, excetuando-se as letras do início das palavras e as siglas. Nas tabelas, deverá ser empregado espaçamento entrelinhas 1,5, sem qualquer forma de tabulação ou recuos de parágrafos. O comprimento da tabela não deverá exceder 55 linhas, incluindo título, e apresentar largura máxima de 17cm. Os dados apresentados em tabelas não deverão ser repetidos em gráficos. As tabelas deverão ser compostas em programa Word ou MS-Excel e enviadas em arquivo separado. Deverá ser evitado um número excessivo de tabelas.

FIGURAS: Todas as ilustrações que não se enquadram no conceito de tabela são consideradas figuras, portanto: quadros, gráficos, desenhos, imagens e fotografias. Deverão ter um título breve e descritivo, disposto em sua parte inferior. Deverão ainda ser numeradas com algarismos arábicos, consecutivamente, na ordem de aparecimento no texto e citadas como figuras. As figuras deverão ter boa resolução (mínimo de 300 dpi), ser gravadas em formato ".jpg", ".tif" ou ".png" e medir no mínimo 12 x 17cm e no máximo 20 x 25cm. As escalas deverão ser indicadas por uma linha ou barra na figura e referenciadas, se necessário, na legenda. Os gráficos deverão ser preparados nos programas Microsoft Word ou MS-Excel em formato ".doc", ".docx" ou ".xls" e não como imagem. Imagens produzidas em software estatístico devem ser convertidas para formato MS-Excel, caso não seja possível converter para formato ".tif". Ilustrações coloridas somente poderão ser aceitas se os autores assumirem os custos. Os dados apresentados nas figuras não deverão repetir aqueles já descritos nas tabelas. Os locais aproximados onde as ilustrações serão colocadas deverão ser determinados no texto. As figuras deverão ser enviadas em arquivos separados. Não deverão ser enviados um número excessivo de figuras.

REFERÊNCIAS: As referências, em todas as categorias de trabalho científico, deverão ser normalizadas de acordo com o estilo Vancouver publicado em Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals [Normas para Uniformização de Manuscritos Submetidos às Revistas Biomédica] pelo International Committee of Medical Journal Editors [ICMJE] (<http://www.icmje.org>) e que pode ser consultado em www.scielo.br/pdf/rcbc/v35n6/v35n6a14.pdf (Versão em Português) ou em www.icmje.org/urm_full.pdf (Versão em Inglês). A abreviação dos títulos dos periódicos deverá seguir o recomendado em List of Journals Indexed in Index Medicus [National Library For Medicine] (<http://www.nlm.gov/tsd/serials/lji.html>) ou no Portal de Revistas Científicas em Ciências da Saúde [Biblioteca Virtual em Saúde] (<http://portal.revistas.bvs.br/index.php?lang=pt>). Sugere-se incluir aquelas referências estritamente pertinentes à problemática abordada e evitar a inclusão de número excessivo de referências numa mesma citação. **A lista das referências deverá ser numerada de acordo com a ordem em que os autores foram citados no texto e não em ordem alfabética.** Deverão ser listados somente os trabalhos consultados e citados no texto. Citações de "resumo", "dados não publicados", "comunicações pessoais" ou "no prelo" poderão ser adequadamente mencionados no texto, mas não serão aceitos como referências bibliográficas. A exatidão das referências será de responsabilidade exclusiva dos autores.

As citações e menções no texto de informações colhidas em outras fontes, bem como as referências bibliográficas deverão seguir o exposto abaixo:

TEXTO: Deverá ser utilizado em todo o manuscrito o Sistema de Chamada Numérico. Neste sistema, as citações dos documentos deverão ter numeração única e consecutiva, indicada pelo número da referência em expoente e entre parênteses. Os autores serão numerados por ordem de sua citação no texto, independentemente da ordem alfabética. As referências citadas em legendas de tabelas e figuras deverão manter a sequência com as referências citadas no texto. O mesmo trabalho mencionado mais de uma vez deverá manter, sempre que aparecer, o primeiro número a ele atribuído.

Observações Gerais:

- Quando houver dois autores, deverá ser utilizada a partícula "e" entre os sobrenomes;
- Quando houver 3 ou mais autores, deverá ser indicado apenas o primeiro sobrenome seguido da expressão latina "et al.";
- Quando uma entidade, corporação, editores ou projetos editoriais assumirem a responsabilidade integral pelo documento deverão ser indicados/ tratados como autores;
- Nomes contendo mais de um sobrenome deverá ser indicado o último sobrenome, sem partículas de ligação como "de" ou "da";
- Sobrenomes duplos, com hífens ou apóstrofes ou que formem uma expressão deverão ser indicados em seu conjunto;
- Termos relacionados a graus de parentesco (filho, júnior, neto, sobrinho), deverão ser indicados após os sobrenomes e por extenso.

Alguns exemplos de citações:

- **Um/duos autores:** No mesmo ano, Nishimura e Miyaji⁽²⁶⁾ mudaram a denominação do fungo para *Hortaea werneckii*, em homenagem a Parreiras Horta.
- **Mais de dois autores:** Giannopoulos et al.⁽³²⁾ também observaram maior prevalência de NIC 1 em mulheres na faixa etária de 20 a 30 anos enquanto NIC 3 foi mais frequente em mulheres com mais de 50 anos.
- **Autores corporativos:** De acordo com a Sociedade Brasileira de Diabetes,⁽¹⁷⁾ os sinais e sintomas de hiperglicemia incluem: polidipsia, poliúria, perda de peso, fome

exagerada, visão embaçada, infecções repetidas na pele e mucosas, dificuldade na cicatrização de ferimentos, fadiga e dores nas pernas (má circulação).

- **Editores/ Projetos editoriais:** Conforme o Dicionário de Especialidades Farmacêuticas,⁽⁹⁾ a meia-vida inicial da anfotericina B é de 24-48 horas e sua meia-vida terminal é de 15 dias.
- **Sem indicação de nome de autor:** O diagnóstico de hipertireoidismo, por sua vez, é dado a partir de resultados baixos de T4 livre e elevados de TSH.⁽¹⁴⁾

AUTORES: Os autores deverão ser referenciados por seu sobrenome, tendo apenas a primeira letra em maiúscula, seguido do(s) nome(s) abreviado(s) e sem vírgulas e pontos. **Todos os autores** deverão ser referenciados e separados por vírgulas (o mesmo é válido para livros), apesar do estilo Vancouver recomendar que apenas sejam indicados os 6 primeiros autores, quando o número de autores for maior. Deverão ser dados espaços após as vírgulas.

Observações Gerais:

- Quando o documento consultado possuir apenas editores ou compiladores, esta condição deverá ser indicada logo após os nomes dos autores;
- Quando a autoria do documento for de uma organização, a referência deverá ser iniciada diretamente pelo nome da entidade. Se houver mais de uma entidade com subordinação entre elas, estas deverão entrar em ordem decrescente de hierarquia e serem separadas por pontos. Se as entidades não apresentarem subordinação, estas deverão ser separadas por ponto e vírgula;
- Quando o documento consultado não possuir autoria, a referência deverá ser iniciada por seu título;
- Quando o documento consultado for tese, dissertação ou monografia deverá ser empregada a seguinte correspondência entre tipo e grau: tese: doutorado, tese: livre-docência, tese: PhD, dissertação: mestrado, monografia: especialização, monografia: graduação;
- Quando o documento consultado for de natureza jurídica (Constituição Federal ou Estadual, Emenda Constitucional, Medida Provisória, Leis, Decretos, Portarias, Resoluções e Códigos), deverão ser seguidos os padrões de autoria/ emissão recomendados pela NBR 6023 da Associação Brasileira de Normas e Técnicas (ABNT, 2002), com a apresentação gráfica adaptada ao estilo de Vancouver.
- Toda informação adicionada à referência que for encontrada em alguma fonte que não o documento consultado ou informações complementar à referência como suporte do documento ou tradução de alguma expressão deve ser adicionada entre [colchetes].

TÍTULO DE ARTIGOS/ DOCUMENTOS: Os títulos dos artigos/ documentos consultados deverão ser referenciados em letras minúsculas, no entanto, a primeira palavra deverá ser iniciada por letra maiúscula. O texto do título não deverá vir nem em negrito e nem em itálico e deverá ser finalizado por ponto.

TÍTULO DE PERIÓDICOS/ REVISTAS E ANO: Os títulos de periódicos/ revistas consultados deverão ser referenciados abreviados e finalizados com ponto. Importante considerar que todos os pontos da abreviatura do título deverão ser eliminados, com exceção do último, empregado para separar o título do ano. Um espaço deverá ser dado entre o ponto colocado ao final do título e o ano. A separação entre ano e volume deverá ser feita com a utilização de ponto e vírgula.

MÊS, VOLUME, NÚMERO E PÁGINAS: O estilo Vancouver recomenda que os meses sejam referenciados em inglês e de forma abreviada, independente da língua do texto: Jan, Feb, Mar, Apr, May, Jun, Jul, Aug, Sep, Oct, Nov, Dec. No entanto, a RBAC aceita a abreviação em português daqueles manuscritos nesse idioma. Quando o periódico apresentar paginação contínua ao longo de um volume, o mês e o número poderão ser omitidos. Ano, volume, número e páginas deverão ser escritos sem qualquer espaço entre eles. Quando as páginas do artigo consultado exibirem números coincidentes, deverão ser eliminados os números iguais (445-449, utilize: 445-9).

EDIÇÃO E LOCAL DE PUBLICAÇÃO: As edições de documentos consultados deverão ser referenciadas após o título, em algarismos arábicos, seguidas de ponto e da palavra "edição" no idioma que figura na publicação original e de forma abreviada. Quando for a primeira edição, essa não deverá ser indicada. Quando houver a definição do local de publicação, este deverá ser indicado em seguida à edição.

PARÁGRAFOS: Quando a referência ocupar mais de uma linha, esta deverá ser reiniciada na primeira posição na linha inferior, sem recuos.

Alguns exemplos de referências:

Periódicos:

- **Um Autor:** Marques SA. Paracoccidioidomycosis. Clin Dermatol. 2012 Nov;30(6):610-5.
- **Mais de um autor:** Lee MY, Telisinghe PU, Ramasamy R. Cervical cancer in Brunei Darussalam. Singapore Med J. 2012 Sep;53(9):604-7.
- **Até seis autores:** Okita Y, Narita Y, Miyakita Y, Ohno M, Nagai S, Shibui S. Management of cytomegalovirus infection in a patient with malignant glioma treated with temozolomide and steroids. Intern Med. 2012;51(20):2967-71.
- **Mais de seis autores:** Espinel-Ingroff A, Aller AI, Canton E, Castañón-Olivares LR, Chowdhary A, Cordoba S, et al. Cryptococcus neoformans-Cryptococcus gattii Species Complex: an International Study of Wild-Type Susceptibility Endpoint Distributions and Epidemiological Cutoff Values for Fluconazole, Itraconazole, Posaconazole, and Voriconazole. Antimicrob Agents Chemother. 2012 Nov;56(11):5898-906.

- **Autores pessoais e corporativos:** Darragh TM, Colgan TJ, Cox JT, Heller DS, Henry MR, Luff RD, et al; Members of LAST Project Work Groups. The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization Project for HPV-Associated Lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *J Low Genit Tract Dis.* 2012;16(3):205-42.
- **Volume com suplemento:** Maljaars J, Peters HP, Masclee AM. The gastrointestinal tract: neuroendocrine regulation of satiety and food intake. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007 Dec;26 Suppl 2:241-50.
- **Número com suplemento:** Komrokji RS, Verstovsek S, Padron E, List AF. Advances in the management of myelofibrosis. *Cancer Control.* 2012; 19(4 Suppl):4-15.
- **Editorial com indicação de autoria:** Tamaoki J, Saito H. Diagnosis, evaluation and monitoring of asthma [editorial]. *Allergol Int.* 2012;61(3):351-2.
- **Editorial sem indicação de título:** Bartels PD. Editorial. *Ugeskr Laeger.* 2012;174(42):2518.
- **Artigo/ Editorial sem indicação de autoria:** Improved and Emerging Gel-free Separation and Detection Methods for Proteomics [editorial]. *Proteomics.* 2012;12(19-20):2902-3.
- **Carta ao editor:** Dettenkofer M, Conrad A. Hand hygiene prevents MRSA transmission [letter]. *Dtsch Arztebl Int.* 2010;107(8):139.
- **Artigo com DOI:** Newman TB, Pletcher MJ, Hulley SB. Overly aggressive new guidelines for lipid screening in children: evidence of a broken process. *Pediatrics.* 2012 Aug;130(2):349-52. doi: 10.1542/peds.2012-0481.
- **Autor corporativo:** Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Multistate outbreak of fungal infection associated with injection of methylprednisolone acetate solution from a single compounding pharmacy - United States, 2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2012 Oct 19;61:839-42.

Livros:

- **Um autor/ mais de um autor:** Stockham SL, Scott MA. Fundamentos da Patologia Clínica Veterinária. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 2011.
- **Autor de obra e de capítulo:** Rey L. Bases da parasitologia médica. 2. Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2002.
- **Capítulo:** Rodrigues RMMS, Nogueira MD. Fiscalização de alimentos por análise microscópica. In: Almeida-Muradian LB, Camargo Penteado MV. *Vigilância Sanitária: tópicos sobre legislação e análise de alimentos.* Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 2007. p. 72-80.
- **Responsabilidade intelectual destacada:** Diniz D, Sugai A, Guilhem D, Squinca F, organizadores. Ética em pesquisa: temas globais. Brasília: Editora UNB; 2008.
- **Teses, Dissertações e Monografias:**
- **Autor e indicação de grau:** Maranhão FCA. Análise da expressão gênica no dermatófito *Trichophyton rubrum* mimetizando a infecção in vitro: pH e diferentes fontes de carbono regulando genes. São Paulo. Tese [Doutorado em Genética] – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP; 2008.

Eventos Científicos:

- **Anais com indicação de título:** Anais do 5º Congresso Brasileiro de Micologia; 2007 nov. 12-16; Recife, Brasil. Recife: Sociedade Brasileira de Micologia; 2007.
- **Anais com indicação de autoria, trabalho e título:** Neufeld PM, Melhem M, Szecs MW, Santos LH, Dornelas-Ribeiro M, Maia S, et al. Espécies de *Candida* isoladas de pacientes leucêmicos. In: Anais do 5. Congresso Brasileiro de Micologia; 2007 nov. 12-16; Recife, Brasil. Recife: Sociedade Brasileira de Micologia; 2007. p. 314.

Órgãos/ Instituições:

- **Um autor corporativo:** Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Manual de diagnóstico e tratamento de doenças falciformes. Brasília: Ministério da Saúde; 2002.
- **Mais de um autor corporativo:** Fundação Oswaldo Cruz; Fundação Carlos Chagas de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro. Relatório de atividades: 2006. Rio de Janeiro: Fiocruz; 2007.

Referências Legislativas:

- **Leis:** Brasil. Lei no. 8.080 de 19 de setembro de 1990. Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências. *Diário Oficial da União* 20 set 1990; seção 1.
- **Decretos:** Brasil. Decreto no. 7.580, de 28 de junho de 2011. Regulamenta a Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, para dispor sobre a organização do Sistema Único de Saúde - SUS, o planejamento da saúde, a assistência à saúde e a articulação interfederativa, e dá outras providências. *Diário Oficial da União* 29 jun 2011; seção 1.
- **Portarias:** Ministério da Saúde (Brasil). Portaria no. 2.616, de 12 de maio de 1998. Expedite diretrizes e normas para a prevenção e o controle da infecção hospitalar. *Diário Oficial da União* 13 mai 1998; seção 1.
- **Resoluções:** Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). RDC no. 302, de 13 de outubro de 2005. Dispõe sobre Regulamento Técnico para Funcionamento de Laboratórios Clínicos. *Diário Oficial da União* 14 out 2005; seção 1.

Meios Eletrônicos:

- **Periódicos:** Mondelli AL, Niéro-Melo L, Bagagli E, Camargo CH, Bruder-Nascimento A, Sugizaki MF, Carneiro MV, Villas Boas PJF. *Candida spp.: manual identification (reference method) and automated identification (Vitek system platform).* *J Venom Anim Toxins incl Trop Dis* [periódicos na internet]. 2012 set [acesso em 29 de out 2012]; 18(3). Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/jvatitd/v18n3/a11v18n3.pdf>.
- **Referências legislativas:** Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). RDC no. 306, de 13 de dezembro de 2004. Dispõe sobre Regulamento técnico para o gerenciamento de resíduos de saúde [resolução RDC na internet]. *Diário Oficial da União* 10 dez 2004 [acesso em 28 out 2012]. Disponível em: <http://www.unesp.br/pgpr/pdf/rdc30604anvisa.pdf>.
- **Eventos Científicos:** Albuquerque P, Kyaw CM, Saldanha RR, Brígido MM, Felipe MSS, Silva-Pereira I. Identification and Characterization of Phase-Specific cDNAs Encoding for Two Hydrophobins in the Fungus *Paracoccidioides brasiliensis*. In: 4o. Congresso Virtual de Micologia de Hongos Patógenos em América Latina [evento na internet]. 2003 27jun-14jul; Caracas, Venezuela [acesso em 10 jul 2003]. Disponível em: <http://congresomicologia.ucv.ve>.

A tramitação de manuscritos será feita exclusivamente online pelo **GNPapers**, no endereço: www.gnpapers.com.br/rbac/. Outras formas de submissão, não serão aceitas.

Observações Gerais:

- A comunicação entre os diferentes participantes do processo editorial de avaliação e publicação (autores, revisores e editor) será feita apenas de forma eletrônica pelo GNPapers, sendo o autor responsável pelo manuscrito informado automaticamente, por e-mail, sobre qualquer mudança de status;
- Apenas o autor responsável pelo manuscrito deverá preencher a ficha de submissão, sendo necessário o cadastro do mesmo no Sistema e posterior acesso por meio de login e senha;
- A RBAC comunicará individualmente, por e-mail, a cada autor a sua participação no manuscrito. Caso um dos autores não concorde com sua participação, o manuscrito será recusado;
- O GNPapers atribuirá a cada manuscrito um número de registro e o autor principal será notificado de que o manuscrito está completo e apropriado para iniciar o processo de revisão;
- Pedidos de fast-track poderão ser considerados desde que justificados e solicitados por orientadores e/ou coordenadores de programas de pós-graduação ou responsáveis por departamentos, laboratórios, setores ou serviços de instituições públicas ou privadas ou ainda se rigorosamente fundamentados por seus autores. Os pedidos de fast-track deverão vir endereçados ao editor da RBAC em documento em papel timbrado da instituição e carimbado por seus superiores hierárquicos.

MODELO DE DECLARAÇÃO

Declaração de Responsabilidade, Conflitos de Interesse, Concordância e Transmissão de Direitos Autorais

Os autores abaixo assinados vimos submeter o artigo intitulado "Título do Artigo" à apreciação do Corpo Editorial da Revista Brasileira de Análises Clínicas - RBAC para sua publicação. Nesta oportunidade, declaramos estar de acordo com que os direitos autorais referentes ao artigo em tela tornem-se propriedade exclusiva da RBAC desde sua submissão, sendo vedada a reprodução total ou parcial, em qualquer meio de divulgação, sem que a prévia e necessária autorização seja solicitada e concedida pela editoria da RBAC. Declaramos também que o artigo não infringe os direitos autorais ou qualquer outro direito de propriedade de terceiros e que seu conteúdo é de inteira responsabilidade dos autores. Declaramos ainda que este é um trabalho original e que não foi publicado anteriormente e nem está sendo considerado para publicação em outro periódico, tanto no formato impresso quanto no eletrônico. Os autores confirmam estar cientes e concordantes com a publicação do artigo na RBAC e afirmam não haver qualquer tipo de conflito de interesse do tema abordado no artigo com pessoas, entidades ou instituições.

Nomes dos autores e assinaturas:

1. _____
2. _____
3. _____
4. _____
5. _____

Data: ____/____/____.

PRO-IN

Programa de Controle Interno da Qualidade do PNCQ



Em diversos volumes e vários níveis!

A maioria é liofilizada, aumentando a sua estabilidade!

Acesse o site e faça seu pedido: pncq.org.br/grupo_produto/pro-in

Pro-IN em Tempo Real:

Ferramenta **GRATUITA** para os **laboratórios** que adquirem amostras do **PRO-IN** e auxilia na elaboração e na avaliação de seu controle interno, com:

- ➡ Gráfico de Levey Jennings automático;
- ➡ Comparação com laboratórios que utilizam mesma metodologia;
- ➡ Composição de Valores próprios, com Média, DP e CV;
- ➡ Regras de Westgard personalizadas.



Acesse pelo **QR Code**, na etiqueta dos frascos, as instruções de reconstituição, armazenamento, estabilidade, valores médios e desvio padrão.

Confira algumas das amostras disponíveis:

- Anti-HBc, HBsAg e HBV biologia molecular
- Anti-HCV
- Anti-HIV 1/2, Anti-HTLV
- ASO
- BHCG
- Bioquímica
- Chagas
- Coagulograma
- Coombs direto e indireto
- COVID-19 anticorpos (IgG/IgM), antígeno (Ag) e biologia molecular
- D-dímero
- Dengue - IgG/IgM
- Fator reumatóide
- Fatores da coagulação
- Gasometria
- Grupo sanguíneo e Fator RH
- Hematologia
- Hemoglobina glicada e Hemoglobina HEMOCUE
- Hormônios
- Leptospirose
- Marcadores cardíacos
- Microalbuminúria
- Procalcitonina
- Proteína C Reativa (PCR)
- Rotavírus
- Sangue oculto
- Sífilis VDRL
- Toxicologia-voláteis em urina e metais em sangue total, soro e urina
- Toxoplasmose IgG/IgM
- Urinálise tira reagente, análise bioquímica e automação
- Vitamina D
- Zika vírus - IgG



Patrocinado pela Sociedade Brasileira de Análises Clínicas

(21) 3172-7100 | 2569-6867
pncq@pncq.org.br

[@PNCQoficial](#)
[@pncqoficial](#)
[/pncq-oficial](#)



www.pncq.org.br